COOK MEDICAL

EN 3

FR 39

Zilver® PTX® Drug-Eluting Peripheral Stent

Instructions for Use

Endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver® PTX®

Mode d'emploi

IFU0093-4

ZILVER® PTX® DRUG-ELUTING PERIPHERAL STENT

CAUTION: U.S. federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician (or properly licensed practitioner).

DEVICE DESCRIPTION

The Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is a self-expanding stent made of nitinol and coated with the drug paclitaxel. It is a flexible, slotted tube that is designed to provide support while maintaining flexibility in the vessel upon deployment. Post-deployment, the stent is designed to impart an outward radial force upon the inner lumen of the vessel, establishing patency in the stented region.

The stent is preloaded in a 6.0 French delivery catheter. Hand-loading of the stent is not possible. Stent deployment is controlled by retraction of the handle while holding the metal cannula stationary.

Table 1. Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent and delivery system product description

Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent	
Available stent lengths	20, 30, 40, 60, 80, 100, 120 mm
Available stent diameters	6, 7, 8, mm
Stent material	Nitinol
Drug Coating	Paclitaxel
Delivery System	
Available delivery system lengths	80, 125 cm
Wire guide compatibility	0.035 in
Catheter shaft outer diameter	6.0 Fr (2.0 mm)
Introducer sheath (minimum)	6 Fr
Guide catheter (minimum)	8 Fr

Drug Component Description

Paclitaxel is extracted from the bark, branches, or needles of the yew tree, then purified and concentrated by column chromatography, crystallization, and recrystallization. Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents are coated with paclitaxel API (active pharmaceutical ingredient) using a proprietary process. No excipients, polymers, carriers, binding agents, other materials, or other device modifications are involved. The chemical description of paclitaxel is provided in **Figure 1.**

Paclitaxel

- Synonyms: Taxol, Taxol A, Hunxol I, Paclitaxelum
- IUPAC systematic name: *β-(benzoylamino)-α-hydroxy-,6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy) 2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahydro-4a,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyclodeca(3,4)benz(1,2-b)oxet-9-yl ester,(2aR-(2a-α,4-β,4a-β,6-β,9-α(α-R*,β-S*),11-α,12-a,12a-α,2b-α))-benzenepropanoic acid*
- CAS registry number: 33069-62-4
- Chemical formula: C47H51NO14
- Structure of paclitaxel:

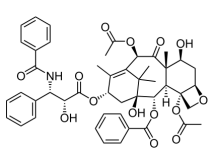


Figure1. Chemical description of paclitaxel

Table 2 presents the stent sizes and the nominal total quantity of paclitaxel on each stent based on the established dose density of 3 µg/mm^2.

Table 2. Stent sizes and paclitaxel total quantity

Model Number		Nominal Stent Size		Nominal Total Paclitaxel (µg/stent)
80 cm delivery system	125 cm delivery system	Diameter (mm)	Length (mm)	
ZIV6-35-80-6-20-PTX	ZIV6-35-125-6-20-PTX	6	20	171
ZIV6-35-80-7-20-PTX	ZIV6-35-125-7-20-PTX	7	20	171
ZIV6-35-80-8-20-PTX	ZIV6-35-125-8-20-PTX	8	20	178
ZIV6-35-80-6-30-PTX	ZIV6-35-125-6-30-PTX	6	30	298
ZIV6-35-80-7-30-PTX	ZIV6-35-125-7-30-PTX	7	30	298
ZIV6-35-80-8-30-PTX	ZIV6-35-125-8-30-PTX	8	30	267
ZIV6-35-80-6-40-PTX	ZIV6-35-125-6-40-PTX	6	40	383
ZIV6-35-80-7-40-PTX	ZIV6-35-125-7-40-PTX	7	40	383
ZIV6-35-80-8-40-PTX	ZIV6-35-125-8-40-PTX	8	40	356
ZIV6-35-80-6-60-PTX	ZIV6-35-125-6-60-PTX	6	60	552
ZIV6-35-80-7-60-PTX	ZIV6-35-125-7-60-PTX	7	60	552
ZIV6-35-80-8-60-PTX	ZIV6-35-125-8-60-PTX	8	60	579
ZIV6-35-80-6-80-PTX	ZIV6-35-125-6-80-PTX	6	80	722
ZIV6-35-80-7-80-PTX	ZIV6-35-125-7-80-PTX	7	80	722
ZIV6-35-80-8-80-PTX	ZIV6-35-125-8-80-PTX	8	80	757
ZIV6-35-80-6-100-PTX	ZIV6-35-125-6-100-PTX	6	100	934
ZIV6-35-80-7-100-PTX	ZIV6-35-125-7-100-PTX	7	100	934
ZIV6-35-80-8-100-PTX	ZIV6-35-125-8-100-PTX	8	100	935
ZIV6-35-80-6-120-PTX	ZIV6-35-125-6-120-PTX	6	120	1103
ZIV6-35-80-7-120-PTX	ZIV6-35-125-7-120-PTX	7	120	1103
ZIV6-35-80-8-120-PTX	ZIV6-35-125-8-120-PTX	8	120	1112

MRI INFORMATION

Non-clinical testing has demonstrated that the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is MR Conditional according to ASTM F2503 for overlapping lengths up to 270mm. A patient with this stent can be scanned safely after placement under the following conditions.

- Static magnetic field of 1.5 Tesla or 3.0 Tesla
- Spatial magnetic gradient of 1600 Gauss/cm or less
- Normal operating mode: Maximum whole-body-averaged specific absorption rate (SAR) of 2.0 W/kg for 15 minutes of scanning or less.

Static Magnetic Field

The static magnetic field for comparison to the above limits is the static magnetic field that is pertinent to the patient (i.e., outside of scanner covering, accessible to a patient or individual).

MR-Related Heating

- 1.5 and 3.0 Tesla Systems: Maximum MR system reported, whole-body-averaged specific absorption rate (SAR) of 2.9 W/kg for 15 minutes of scanning (i.e., per pulse sequence)

1.5 Tesla Temperature Rise

In non-clinical testing, single and overlapped Zilver stents of lengths to treat lesions up to 140 mm produced a maximum temperature rise of 3.8°C during 15 minutes of MR imaging (i.e., for one scanning sequence) performed in a MR 1.5 Tesla System (Siemens Magnetom Software Numaris/4) at an MR system reported whole-body-averaged SAR of 2.9 W/kg (associated with a calorimetry measured whole-body-averaged value of 2.1 W/kg).

3.0 Tesla Temperature Rise

In non-clinical testing, single and overlapped Zilver stents of lengths to treat lesions up to 140 mm produced a maximum temperature rise of 4.1°C during 15 minutes of MR imaging (i.e., for one scanning sequence) performed in a MR 3.0 Tesla System (General Electric Excite, Software 14X.M5) at an MR system reported whole-body-averaged SAR of 2.9 W/kg (associated with a calorimetry measured whole-body-averaged value of 2.7 W/kg).

Image Artifacts

MR image quality may be compromised if the area of interest is within the lumen or within approximately 5 mm of the position of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent as found during non-clinical testing using T1-weighted spin echo and gradient echo pulse sequences in a 3.0 Tesla MR system (Excite, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI). Therefore, it may be necessary to optimize MR imaging parameters for the presence of this metallic stent.

Cook recommends that the patient register the MR conditions disclosed in this IFU with the MedicAlert Foundation. The MedicAlert Foundation can be contacted in the following manners:

Mail:	MedicAlert Foundation International
	2323 Colorado Avenue
	Turlock, CA 95382
Phone:	888-633-4298 (toll free)
	209-668-3333 from outside the US
Fax:	209-669-2450
Web:	www.medicalert.org

INDICATIONS FOR USE

The Zilver® PTX® Drug-Eluting Peripheral Stent is indicated for improving luminal diameter for the treatment of *de novo* or restenotic symptomatic lesions in native vascular disease of the above-the-knee femoropopliteal arteries having reference vessel diameter from 4 mm to 7 mm and total lesion lengths up to 140 mm per limb and 280 mm per patient.

CONTRAINDICATIONS

- Women who are pregnant, breastfeeding, or plan to become pregnant in the next 5 years should not receive a Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent. It is unknown whether paclitaxel will be excreted in human milk, and there is a potential for adverse reaction in nursing infants from paclitaxel exposure.
- Patients who cannot receive recommended anti-platelet and/or anti-coagulant therapy.
- Patients judged to have a lesion that prevents proper placement of the stent or stent delivery system.

WARNINGS

- Persons with allergic reactions to nitinol, or its components, nickel and titanium, may suffer an allergic reaction to this implant.

- Persons allergic to paclitaxel or structurally-related compounds may suffer an allergic reaction to this implant.
- The inner package should not be opened or damaged prior to use to maintain sterility; do not use if inner package is opened or damaged.
- The use of this Drug-Eluting Peripheral Stent carries the risks associated with peripheral artery stenting, including vascular complications, and/or bleeding events.
- The safety and effectiveness of implanting multiple Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents with a total drug coating quantity of greater than 3 mg paclitaxel (i.e., an additive stent length greater than 160mm per limb) has not been established.

PRECAUTIONS

- To avoid involvement of the common femoral artery, the most proximal stent end should be placed at least 1 cm below the origin of the superficial femoral artery. To avoid involvement of the below-the-knee popliteal artery, the most distal stent end should be placed above the plane of the femoral epicondyles.
- This product is intended for use by physicians trained and experienced in diagnostic and interventional vascular techniques. Standard techniques for interventional vascular procedures should be employed.
- Manipulation of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent requires fluoroscopic control.
- Do not try to push the delivery system through stenoses that cannot be dilated to permit passage of the introducer catheter.
- If resistance is met during advancement of the delivery system, do not force passage. Remove the delivery system and replace with a new device.
- Do not try to remove the stent from the introducer system before use.
- Ensure that the red safety lock is not inadvertently removed until final stent release.
- A stiff 0.035 inch (0.89mm) wire guide, such as a stainless steel core Amplatz Extra Stiff or Amplatz Ultra Stiff, should be used during tracking, deployment, and removal to ensure adequate support of the system. Wire guides smaller than 0.035 inch (0.89mm) in diameter, or wire guides with less than the recommended stiffness, may compromise the function and the integrity of the system and should not be used. If hydrophilic wire guides are used, they must be kept fully activated.
- Do not push the hub toward the handle during deployment.
- Do not use excessive force to deploy the stent. If excessive resistance is felt when beginning deployment, remove the delivery system without deploying the stent and replace with a new device.
- Do not expose the delivery system to organic solvents (e.g., alcohol).
- Do not use power injection systems with the delivery system.
- Do not rotate any part of the system during deployment.
- The device is intended for single use only. Do not resterilize and/or reuse this device.
- Repositioning of the device after deployment is not possible since the introducer catheter cannot be re-advanced over the stent once deployment begins.
- Appropriate antiplatelet/anticoagulant therapy should be administered pre- and post-procedure (**see section entitled PRE- and POST-PROCEDURE ANTIPLATELET REGIMEN** in these Instructions for Use). Use in patients who are unable to tolerate the appropriate antiplatelet therapy is not recommended.
- Safety and effectiveness of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent has not been demonstrated in patients with a history of bleeding disorders.
- Use of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent in an arterial vessel where leakage from the artery could be exacerbated by placement of the stent is not recommended.
- A low incidence of stent fracture has been reported (0.9% at 12 months in the randomized pivotal study). Although no clinical sequelae were associated with stent fracture in the randomized study through 12 months, the long-term clinical consequence of stent fracture is not yet established. The majority of stent fractures were associated with stent elongation ≥ 10% at deployment. Therefore, care should be taken when deploying the stent to minimize the risk of stent fracture due to elongation at implant.

- The stent is not designed for repositioning or recapturing.
- If multiple stents are placed in an overlapping fashion, they should be of similar composition (i.e., nitinol).
- Do not use the stent after the end of the month indicated by the "Use By" date specified on the package.
- Flow restrictions remaining after stent deployment (e.g., residual proximal or distal stenosis or dissection, or poor distal outflow) may increase the risk of stent thrombosis. Inflow and outflow should be assessed at procedure completion and additional measures considered (e.g., additional PTA, adjunctive stenting, or distal bypass) if necessary to maintain good inflow and outflow.
- Following stent deployment, if resistance is met during the withdrawal of the delivery system, carefully re-advance the delivery system's outer sheath, under fluoroscopic guidance, over the inner catheter to its pre-deployment position; excessive force should not be used.

  Withdraw the system in this position. If resistance is still encountered while attempting to withdraw the delivery system, the entire system should be removed together with the introducer sheath or guiding catheter as a single unit. If possible, maintain wire position for subsequent vascular access. Leave the wire guide in place and remove all other system components.

POTENTIAL ADVERSE EVENTS

Potential adverse events that may occur include, but are not limited to, the following:

- Allergic reaction to anticoagulant and/or antithrombotic therapy or contrast medium
- Allergic reaction to nitinol
- Atheroembolization (Blue Toe Syndrome)
- Arterial aneurysm
- Arterial rupture
- Arterial thrombosis
- Arteriovenous fistula
- Death
- Embolism
- Hematoma/hemorrhage
- Hypersensitivity reactions
- Infection
- Infection/abscess formation at access site
- Ischemia requiring intervention (bypass or amputation of toe, foot, or leg)
- Pseudoaneurysm formation
- Renal failure
- Restenosis of the stented artery
- Stent embolization
- Stent malapposition
- Stent migration
- Stent strut fracture
- Vessel perforation or rupture
- Worsened claudication/rest pain

Although systemic effects are not anticipated, refer to the Physicians' Desk Reference for more information on the potential adverse events observed with paclitaxel.

Potential adverse events, not described in the above source, may be unique to the paclitaxel drug coating:

- Allergic/immunologic reaction to the drug coating
- Alopecia
- Anemia
- Blood product transfusion

- Gastrointestinal symptoms
- Hematologic dyscrasia (including leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia)
- Hepatic enzyme changes
- Histologic changes in vessel wall, including inflammation, cellular damage, or necrosis
- Myalgia/Arthralgia
- Myelosuppression
- Peripheral neuropathy

PRE-AND POST-PROCEDURE ANTIPLATELET REGIMEN

In the Zilver PTX randomized clinical trial, the recommended antiplatelet therapy was clopidogrel or ticlopidine starting at least 24 hours prior to the procedure, or a loading dose during the procedure. The most common loading dose was 300 mg clopidogrel or 200 mg ticlopidine. It was recommended that the patient remain on clopidogrel or ticlopidine for 60 days post-procedure along with aspirin indefinitely. Nearly all patients were discharged taking aspirin (dose ranged from 81 to 325 mg) and clopidogrel (most common dose was 75 mg) or ticlopidine (most common dose was 200 mg twice daily) and approximately 90% of patients continued to take aspirin from 1 month through 2 years. Usage of clopidogrel or ticlopidine was lower, with approximately 90% of patients remaining on this medication at 1 month, 70% at 3 months, and 60% through 2 years.

It is recommended that patients receive aspirin as well as clopidogrel or ticlopidine daily. Aspirin should be administered indefinitely; the optimal duration of antiplatelet therapy, specifically clopidogrel or ticlopidine, is not known and the regimens recommended and used in the clinical study are described in the previous paragraph. Stent thrombosis may still occur despite continued therapy.

Prior to peripheral intervention, if a surgical or dental procedure is anticipated that requires early discontinuation of antiplatelet therapy, the treating physician and patient should carefully consider whether a DES and its associated recommended antiplatelet therapy is the appropriate treatment option. Following peripheral intervention, should a surgical or dental procedure be recommended that requires suspension of antiplatelet therapy, the risks and benefits of the procedure should be weighed against the possible risk associated with premature discontinuation of antiplatelet therapy.

DRUG INFORMATION

Mechanism of Action

The mechanism by which a Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent affects neointimal production has not been fully established. Paclitaxel is known to bind to microtubules and inhibit their molecular disassembly into tubulin, thus arresting mitosis. This action can prevent the smooth muscle cell proliferation and migration known to occur during the restenotic process in arteries. Several studies in animal models have shown that paclitaxel applied locally reduces restenosis by inhibiting smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia.

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics are described in the section entitled **SUMMARY OF CLINICAL INVESTIGATIONS** in these Instructions for Use.

Drug Interactions

Because systemic levels of paclitaxel post-stent placement in clinical trials were extremely low and rapidly cleared (C_{max} <10 ng/mL; < 1 ng/mL after 8 hours), possible interactions of paclitaxel with concomitantly administered medications are unlikely to be detectable. The metabolism of paclitaxel is catalyzed by CYP2C8 and CYP3A4 which are cytochrome P450 isoenzymes. Formal drug interaction studies have not been conducted with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent. In the absence of formal clinical drug interaction studies, caution should be exercised when administering paclitaxel concomitantly with known substrates or inhibitors of the cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4.

Carcinogenicity, Genotoxicity, and Reproductive Toxicology

Formal long-term carcinogenicity testing of paclitaxel in animals has not been performed. The mechanism of action of the paclitaxel drug is microtubule stabilization and subsequent cell growth

inhibition. One consequence is the potential loss of whole chromosomes via interactions with spindle microtubules during cell division. Due to this, paclitaxel carries a risk of chromosomal disruption and therefore is classified as an aneugen. It is not known whether paclitaxel has a separate direct action on DNA in the generation of DNA strand breaks or fragments. *In vivo* and *in vitro* micronucleus genotoxicity studies which are capable of detecting DNA fragments have demonstrated a dose-dependent genotoxic potential of paclitaxel, whereas *in vitro* assays for gene mutation (bacterial reverse mutation and chromosomal aberration test) showed no evidence of genotoxicity. *In vivo,* no genotoxic effects were observed at a dose of 1 mg/kg; however, effects were noted at 50 mg/kg[1]. A dose of 50 mg/kg is approximately 1000 times greater than the total 3 mg paclitaxel amount (adjusted for a 70 kg adult) available from the maximum recommended number of Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents for a patient. In addition, the total quantity of paclitaxel with the maximum recommended number of Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents provides a total delivered quantity that is 20 times lower than a dose reported to have no observed genotoxic effect in animals (1 mg/kg). *In vivo* reproductive toxicity of paclitaxel has previously been evaluated in rabbits and rats. Although no teratogenic effects were observed in rabbits, impairment of fertility was noted at 1 mg/kg of paclitaxel in rats[2]. This daily dose is approximately 60 times greater than the total 1112 µg paclitaxel quantity from the single largest Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent (adjusted for a 70 kg adult).

[1]Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994;15(8):1499-1501.
[2]Physician's Desk Reference, 52nd edition, *Medical Economics Company Inc.,* 1998, pp 762-766.

USE IN SPECIAL POPULATIONS

Pregnancy and Lactation

Pregnancy Category C: There are no adequate and well controlled studies in pregnant women of paclitaxel or Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents. The Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is contraindicated in women who are pregnant, breastfeeding, or plan to become pregnant in the next 5 years. It is unknown whether paclitaxel will be excreted in human milk, and there is a potential for adverse reaction in nursing infants from paclitaxel exposure.

Gender

Clinical studies of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent did not include formal analysis of differences in safety and effectiveness between male and female patients.

Ethnicity

Clinical studies of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent did not include sufficient numbers of patients to assess for differences in safety and effectiveness due to ethnicity, either by individual category or when grouped by Caucasian and non-Caucasian.

Pediatric Use

The safety and effectiveness of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Clinical studies of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent did not have an upper age limit. In the pivotal study, there were 148 patients in the primary Zilver PTX treatment group who were age 65 or older, and 511 in the single arm study. There were 25 primary Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent patients in the pivotal study who were age 80 or older, and 71 in the single arm study. Clinical studies of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent did not include formal analysis of differences in safety and effectiveness between patients under 65 and over 65 years of age.

SUMMARY OF CLINICAL INVESTIGATIONS

The Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent has been the subject of a multicenter randomized clinical study (IDE #G030251), a multicenter single arm clinical study and a supporting multicenter randomized clinical study to confirm deployability and safety of 100 and 120 mm stent lengths. As detailed below, results from the randomized IDE study support the safety and effectiveness of the

Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent. Specifically, the event-free survival rate for the Zilver PTX treatment group was non-inferior (i.e., equivalent or superior) to the PTA control group. Moreover, the rate of event-free survival in the Zilver PTX group was significantly higher than in the PTA group, suggesting that primary stenting with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is associated with a lower MAE rate than the current standard care of PTA with provisional stenting. The primary patency rate (patency defined as duplex ultrasound measured peak systolic velocity ratio < 2.0 indicating less than 50% diameter stenosis) for the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent was significantly higher than the primary patency rate for PTA, demonstrating that primary stenting with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is significantly more effective than PTA. Additionally, the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent demonstrated superior effectiveness to the bare Zilver stent in a randomized comparison in lesions with acute PTA failure. Results from the single arm clinical study provide additional evidence supporting the safety of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent in a broader patient population including more complex lesions. Results from the supporting clinical study of 100 and 120 mm stents confirmed the safety and deployability of Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent.

RANDOMIZED CLINICAL STUDY

Primary Objective

The primary objective of the Zilver PTX randomized study was to demonstrate the safety and effectiveness of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent compared to percutaneous balloon angioplasty (PTA) for the treatment of *de novo* or restenotic lesions of the above-the-knee femoropopliteal artery. The patients in the PTA control group included those with optimal PTA and suboptimal (failed) PTA that underwent a secondary randomization to stenting with either Zilver PTX or bare Zilver stents.

Study overview

The Zilver PTX randomized study is a prospective, controlled, multi-center, multinational study enrolling patients in the United States, Japan, and Germany with *de novo* or restenotic native lesions of the above-the-knee femoropopliteal artery. Patients were randomized 1:1 to treatment with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent (treatment group) or with PTA (control group). Recognizing that balloon angioplasty may not be successful acutely, the trial design mandated provisional stent placement immediately after failure of balloon angioplasty in instances of acute PTA failure. Therefore, patients with suboptimal (failed) PTA underwent a secondary randomization (1:1) to stenting with either Zilver PTX or bare Zilver stents (**Figure 2**). This secondary randomization allows evaluation of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent compared to a bare metal stent.

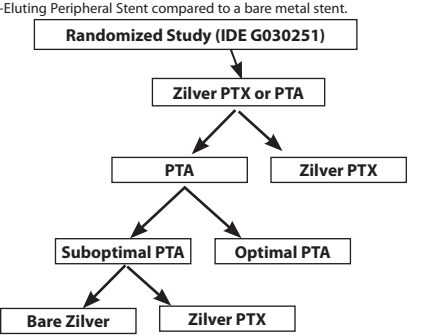


Figure 2. Patient enrollment

The study was designed to assess primary safety and effectiveness hypotheses regarding the Zilver PTX treatment group compared to the PTA control group. Specifically, the primary safety hypothesis was non-inferior (i.e., equivalent or superior) event-free survival (defined as freedom from the clinical events committee (CEC) adjudicated major adverse events of death, target lesion revascularization, target limb ischemia requiring surgical intervention or surgical repair of the target vessel, and freedom from worsening of the Rutherford classification by 2 classes or to class 5 or 6) at 12 months. The primary effectiveness hypothesis was superior primary patency at 12 months for the Zilver PTX treatment group compared to the PTA control group. Secondary analyses included evaluation of the effectiveness of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent compared to a bare metal stent.

Subjects eligible to be enrolled in the study had single or bilateral stenotic or occluded atherosclerotic lesions (≤ 14 cm long) of the above-the-knee femoropoplitеal artery with a reference vessel diameter of 4 mm to 9 mm and Rutherford classification 2 to 6. Fifty-five (55) institutions enrolled 479 patients, including 238 in the PTA control group and 241 in the Zilver PTX treatment group. Five patients in the Zilver PTX group were enrolled as live cases (i.e., with no randomization) and are included in analyses of the as-treated population but not the intent-to-treat or per-protocol populations. Acute PTA failure was common, occurring in 120 patients in the control group, and these patients underwent a second randomization to provisional stenting with either Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents or bare Zilver stents.

Follow-up included clinical assessment and ultrasound imaging prior to discharge, at 6 and 12 months, and annually thereafter. Additionally, x-rays were required prior to discharge and at 1, 3, and 5 years to assess stent integrity. Telephone contact was scheduled for 1, 3, 9, and 18 months. Patient subsets were assigned to a pharmacokinetic substudy and to an IVUS/angiography substudy.

The study was overseen by an independent data safety monitoring board (DSMB) comprised of physicians and a biostatistician. An independent CEC adjudicated major adverse events, including all patient deaths, and independent core laboratories provided uniformly defined imaging analysis.

Demographics

Baseline patient characteristics, angiographic data, lesion location, and lesion characteristics were generally similar between the PTA control group and Zilver PTX treatment group with a more frequent history of hypertension and more severe calcification and inflow tract stenosis in the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent treatment group (**Tables 3 – 7**).

Table 3. Demographics

Demographic	Control Group	Treatment Group[3]	Diff. (95% CI)[1]	*P*-value[2]
Age (years)	67.7 ± 10.6 (238) (28 – ≥90)	67.9 ± 9.6 (236) (39 – 87)	-0.1 (-2.0, 1.7)	0.88
Gender				
Male	63.9% (152/238)	65.7% (155/236)	-1.8 (-10.4, 6.8)	0.70
Female	36.1% (86/238)	34.3% (81/236)	1.8 (-6.8, 10.4)	
Ethnicity				
Asian	14.1% (29/206)	11.9% (25/210)	2.2 (-4.3, 8.6)	
Black/African American	11.2% (23/206)	11.9% (25/210)	-0.7 (-6.9, 5.4)	0.81
Hispanic/Latino	5.3% (11/206)	7.1% (15/210)	-1.8 (-6.5, 2.8)	
White/Caucasian	69.4% (143/206)	69.0% (145/210)	0.4 (-8.5, 9.2)	
Height (in)	66.4 ± 4.4 (238)	66.7 ± 3.6 (236)	-0.2 (-1.0, 0.5)	0.55
Weight (lbs)	178.5 ± 44.3 (238)	180.4 ± 40.0 (236)	-1.9 (-9.5, 5.8)	0.62
Body mass index	28.2 ± 5.6 (238)	28.4 ± 5.3 (236)	-0.2 (-1.2, 0.8)	0.71

[1] Confidence interval is the difference in means for continuous variables and difference in percentages for categorical variables.

[2] *P* values are based on *t*-test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

[3] Five patients treated as live cases not included

Table 4. Medical history

Condition	Control Group	Treatment Group[4]	Diff. (95% CI)[1]	*P*-value[2]
Diabetes	42.0% (100/238)	49.6% (117/236)	-7.6 (-16.5, 1.4)	0.11
Diabetes type				
Type I	13.0% (13/100)	16.2% (19/117)	-3.2 (-12.6, 6.2)	0.56
Type II	87.0% (87/100)	83.8% (98/117)	3.2 (-6.2, 12.6)	
Hypercholesterolemia	69.7% (166/238)	76.3% (180/236)	-6.5 (-14.5, 1.5)	0.12
Hypertension	81.5% (194/238)	89.0% (210/236)	-7.5 (-13.8, -1.1)	0.02*
Carotid disease	20.2% (48/238)	18.2% (43/236)	2.0 (-5.1, 9.0)	0.64
Renal disease	10.5% (25/238)	10.2% (24/236)	0.3 (-5.2, 5.8)	> 0.99
Pulmonary disease	16.0% (38/238)	19.1% (45/236)	-3.1 (-9.9, 3.7)	0.39
Congestive heart failure	10.5% (25/238)	11.9% (28/236)	-1.4 (-7.0, 4.3)	0.66
Previous cardiac arrhythmia	13.0% (31/238)	10.6% (25/236)	2.4 (-3.4, 8.2)	0.47
Previous MI	17.2% (41/238)	21.2% (50/236)	-4.0 (-11.0, 3.1)	0.29
Smoking status				
Never smoked	15.5% (37/238)	13.6% (32/236)	2.0 (-4.4, 8.3)	0.70
Quit	51.7% (123/238)	55.5% (131/236)	-3.8 (-12.8, 5.1)	
Still smokes	32.4% (77/238)	30.9% (73/236)	1.4 (-7.0, 9.8)	
Unknown	0.4% (1/238)	0.0% (0/236)	0.4 (N/A)	
Existing tissue loss[3]	8.4% (20/238)	9.4% (22/235)	-1.0 (-6.1, 4.2)	0.74
Rutherford Classification				
Class 1	0.8% (2/236)	0.8% (2/236)	N/A	0.59
Class 2	46.2% (109/236)	52.5% (124/236)		
Class 3	44.5% (105/236)	37.7% (89/236)		
Class 4	4.7% (11/236)	5.9% (14/236)		
Class 5	3.4% (8/236)	3.0% (7/236)		
Class 6	0.4% (1/236)	0.0% (0/236)		
Currently taking medications	99.2% (236/238)	99.6% (235/236)	-0.4 (-1.8, 1.0)	> 0.99

[1] Confidence interval is the difference in means for continuous variables and difference in percentages for categorical variables.
[2] *P* values are based on *t*-test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.
[3] Tissue loss includes amputations, gangrene, and ischemic ulcers.
[4] Five patients treated as live cases were not included

* Statistically significant

Table 5. Baseline angiographic data (core lab reported)

Baseline Angiographic Data	Control Group	Treatment Group	Diff. (95% CI)[1]	*P*-value[2]
Stenosed lesion length (mm)[3]	53.2 ± 40.3 (248) (5.8 – 220.3)	54.6 ± 40.7 (242) (5.9 – 262.3)	-1.3 (-8.5, 5.9)	0.71
Normal-to-normal Lesion length (mm)[4]	63.2 ± 40.5 (251) (2.0 – 140.0)	66.4 ± 38.9 (246) (5.5 – 140.0)	-3.2 (-10.2, 3.8)	0.36
Proximal RVD (mm)	5.0 ± 1.0 (249) (2.7 – 8.1)	5.1 ± 0.9 (242) (2.5 – 7.9)	-0.05 (-0.2, 0.1)	0.58

Baseline Angiographic Data	Control Group	Treatment Group	Diff. (95% CI)[1]	*P*-value[2]
Distal RVD (mm)	5.0 ± 1.0 (249) (2.9 – 10.4)	5.0 ± 1.0 (242) (2.9 – 8.0)	-0.01 (-0.2, 0.2)	0.95
MLD in lesion (mm)	1.1 ± 0.9 (249) (0.0 – 4.1)	1.0 ± 0.9 (242) (0.0 – 3.1)	0.1 (-0.1, 0.2)	0.38
Percent diameter stenosis (%)	78.4 ± 17.1 (249) (31.5 – 100.0)	79.8 ± 17.0 (242) (47.1 – 100.0)	-1.3 (-4.4, 1.7)	0.38

[1] Confidence interval is the difference in means for continuous variables and difference in percentages for categorical variables.
[2] *P* values are based on *t*-test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.
[3] Region with > 20% diameter stenosis.
[4] Site reported diseased lesion length.

Table 6. Lesion location

Vessel[1]	Control Group	Treatment Group	Diff. (95% CI)[2]	*P*-value[3]
Left proximal SFA	10.8% (27/251)	8.9% (22/247)	2.9 (-4.3, 10.1)	0.63
Right proximal SFA	12.0% (30/251)	10.9% (27/247)		
Left proximal SFA/distal SFA	3.6% (9/251)	5.7% (14/247)	-2.1 (-6.7, 2.5)	
Right proximal SFA/distal SFA	2.8% (7/251)	2.8% (7/247)		
Left distal SFA	34.7% (87/251)	30.4% (75/247)	-1.0 (-9.5, 7.4)	
Right distal SFA	28.7% (72/251)	34.0% (84/247)		
Left distal SFA/popliteal artery	0.4% (1/251)	0.8% (2/247)	-1.3 (-4.3, 1.8)	
Right distal SFA/popliteal artery	2.0% (5/251)	2.8% (7/247)		
Left popliteal artery	2.0% (5/251)	0.8% (2/247)	1.5 (-2.1, 5.1)	
Right popliteal artery	3.2% (8/251)	2.8% (7/247)		

[1] Bilateral lesions were treated in 13 patients in the control group and 11 patients in the treatment group.
[2] Confidence interval is the difference in means for continuous variables and difference in percentages for categorical variables.
[3] *P* values are based on *t*-test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

Table 7. Lesion characteristics

Characteristics		Control Group	Treatment Group	Diff. (95% CI)[2]	*P*-value[3]
Lesion class (TASC)[1]	A	36.0% (86/239)	29.4% (69/235)	6.6 (-1.8, 15.04)	0.07
	B	25.9% (62/239)	22.6% (53/235)	3.4 (-4.3, 11.1)	
	C	31.0% (74/239)	42.6% (100/235)	-11.6 (-20.2, -3.0)	
	D	7.1% (17/239)	5.5% (13/235)	1.6 (-2.8, 6.0)	
Accessibility	Readily accessible	100% (215/215)	100% (215/215)	0 (0, 0)	N/A
	Moderate tortuosity	0.0% (0/215)	0.0% (0/215)	N/A	
	Excessive tortuosity	0.0% (0/215)	0.0% (0/215)	N/A	
Lesion angulation	Non-angulated	95.2% (237/249)	95.4% (228/241)	-0.3 (-4.0, 3.5)	> 0.99
	Moderate	4.8% (12/249)	4.6% (11/241)	0.3 (-3.5, 4.0)	
Calcification	None	4.8% (12/249)	1.7% (4/241)	3.2 (0.05, 6.3)	< 0.01*
	Little	38.2% (95/249)	25.7% (62/241)	12.4 (4.3, 20.6)	
	Moderate	22.1% (55/249)	35.3% (85/241)	-13.2 (-21.1, -5.3)	
	Severe	34.9% (87/249)	37.3% (90/241)	-2.4 (-10.9, 6.1)	
Other stenosis in artery	None	51.4% (111/216)	51.7% (107/207)	-0.3 (-9.8, 9.2)	0.71
	≤ 50%	34.3% (74/216)	31.4% (65/207)	2.9 (-6.1, 11.8)	
	> 50%	14.4% (31/216)	16.9% (35/207)	-2.6 (-9.5, 4.4)	
Inflow tract stenosis	None	41.6% (96/231)	37.1% (76/205)	4.5 (-4.7, 13.7)	0.03*
	≤ 50%	45.5% (105/231)	40.5% (83/205)	5.0 (-4.3, 14.3)	
	> 50%	13.0% (30/231)	22.4% (46/205)	-9.5 (-16.6, -2.3)	
Patent runoff vessels	0	17.3% (26/150)	14.8% (22/149)	2.6 (-5.8, 10.9)	0.47
	1	52.7% (79/150)	47.7% (71/149)	5.0 (-6.3, 16.3)	
	2	21.3% (32/150)	22.8% (34/149)	-1.5 (-10.9, 7.9)	
	3	8.0% (12/150)	14.1% (21/149)	-6.1 (-13.2, 1.0)	
Ulceration		19.0% (47/248)	16.7% (40/240)	2.3 (-4.5, 9.1)	0.55
Total Occlusion		27.4% (68/248)	32.8% (79/241)	-5.4 (-13.5, 2.8)	0.20

[1] TASC lesion class was determined by the site and was not evaluated by the core lab.
[2] Confidence interval is the difference in means for continuous variables and difference in percentages for categorical variables.
[3] *P* values are based on *t*-test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

* Statistically significant.

Results

Patient availability for study follow-up through 24 months is summarized in **Table 8**.

Table 8. Clinical and imaging follow-up data

Follow-up	Eligible for follow-up [1]	Percent of Data Available			Events Occurring Before Next Visit			
		Clinical Follow-up[2]	Core Laboratory X-ray Follow-up	Core Laboratory Ultrasound Follow-up[3]	Death	Withdrawn	Lost to Follow-up	Other Endpoint[4]
PTA Control Group								
Procedure	238	100.0% (238/238)	97.5% (117/120)[5]	86.6% (206/238)	2	3	0	1
6-month	232	94.0% (218/232)	76.5% (13/17)[5,6]	80.6% (187/232)	2	4	2	2
12-month	222	97.3% (216/222)	76.0% (114/150)[5]	83.3% (185/222)	4	5	0	3
2-year	210	83.3% (175/210)	n/a	66.7% (84/126)	n/a			
Zilver PTX Treatment Group								
Procedure	236[7]	100.0% (236/236)	96.2% (227/236)	89.4% (211/236)	0	1	1	0
6-month	234	94.0% (220/234)	86.2% (25/29)[6]	80.3% (188/234)	9	4	4	0
12-month	217	97.7% (212/217)	84.3% (183/217)	87.1% (189/217)	9	4	3	3
2-year	198	83.8% (166/198)	n/a	51.0% (101/198)	n/a			

[1] Eligible for follow-up = previous eligibility for follow-up – (previous death + withdrawn + LTF).
[2] Includes cases with at least one of any of the following submitted: clinical form, death form, withdrawn form, or lost to follow-up form.
[3] Includes only ultrasound studies considered diagnostic by the core lab.
[4] Patients who reached an "other endpoint" include 2 patients who received a non-study stent during reintervention and 1 patient who moved but has not formally withdrawn from the trial.
[5] Only patients implanted with stents (i.e., acute PTA failure) were required to have x-ray follow-up.
[6] Only first 60 patients enrolled were required to have 6-month x-ray follow-up.
[7] Five patients treated as live cases not included.

Safety

The primary safety endpoint of non-inferior (i.e., equivalent or superior) safety for the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent compared to PTA (including provisional stenting (bare and PTX-coated) in the PTA group) was met with an event-free survival rate at 12 months of 90.4% for the Zilver PTX treatment group and 83.9% for the PTA control group ($p < 0.01$[3]), as illustrated in **Figure 3** and **Table 9**. The most common major adverse event was TLR (**Table 10**), which occurred approximately 70% more often in the PTA group relative to the Zilver PTX group (16.3% vs. 9.6%, respectively; $p = 0.04$). No patient deaths were adjudicated by the CEC as related to the device or procedure. Non-inferiority of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent was maintained through 24 months.

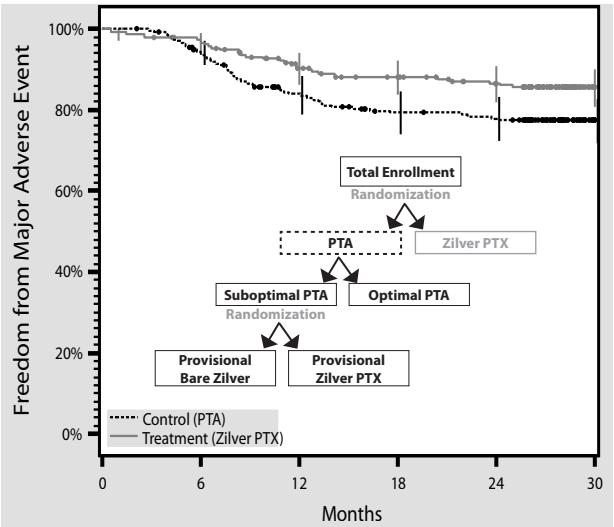


Figure 3. Kaplan-Meier curve for event-free survival

[3] Adjusted for multiplicity.

Table 9. Kaplan-Meier estimates for event-free survival at 0, 1, 6, 12, and 24 months

Months Post-procedure	Event-free Survival Estimate		Standard Error		Cumulative Failed		Cumulative Censored		Number Remaining	
	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)
0	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0	0	0	0	236	235
1	100.0%	99.1%	0.0%	0.6%	0	2	0	0	236	233
6	94.4%	97.0%	1.5%	1.1%	13	7	6	3	217	225
12	83.9%	90.4%	2.4%	1.9%	37	22	15	16	184	197
24	77.9%	86.6%	2.8%	2.3%	50	30	22	33	164	172

Table 10. Rates of individual major adverse events at 12 months

Major Adverse Event	Control (PTA)[1]	Treatment (Zilver PTX)[1]	*P*-value	Diff. (95% CI)[3]
Clinically-driven TLR	16.3% (36/221)[2]	9.6% (21/219)	0.04	(0.5, 12.9)
Worsening of Rutherford classification by 2 classes or to a class 5 or 6	0.9% (2/221)[2]	0.0% (0/219)	0.49	-
Amputation	0.0% (0/221)	0.5% (1/219)	0.49	-

[1] Denominator is the number of patients remaining free from MAE at 12 months plus the number that have experienced a MAE or died prior to 12 months.
[2] One patient experienced a worsening Rutherford and a TLR and is included in both categories in this table.
[3] Confidence interval is the difference in percentages.

Table 11 provides a summary of other adverse events through 24 months, not including major adverse events, occurring in the control and treatment groups. No patient deaths were adjudicated by the CEC as related to the study device or procedure.

Table 11. Adverse events

Event Type	Control		Treatment	
	% (n) N = 236 patients	Events	% (n) N = 235 patients[1]	Events
Occurring within 12 months of the study procedure				
Death	1.7% (4)	4	3.4% (8)	8
Major Adverse Events				
Clinically-driven TLR	15.3% (36)	36	8.9% (21)	21
Worsening of Rutherford classification by 2 classes or to a class 5 or 6	0.8% (2)	2	0.0% (0)	0
Amputation	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Cardiovascular Events				
Cardiac ischemia requiring intervention	3.0% (7)	7	3.8% (9)	13
Non-Q-Wave MI	0.4% (1)	1	0.9% (2)	2
Congestive heart failure	0.8% (2)	2	3.0% (7)	7
Refractory hypertension	0.4% (1)	1	0.0% (0)	0
Arrhythmia requiring intervention or new treatment	1.7% (4)	5	3.4% (8)	9
Other cardiovascular events	12.3% (29)	41	7.7% (18)	20
Pulmonary Events				
Pulmonary edema requiring treatment	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Ventilation greater than 24 hours in duration	0.4% (1)	1	1.3% (3)	3
Pneumonia requiring antibiotics	2.1% (5)	6	5.1% (12)	14
Supplemental oxygen at time of discharge (exclude if for high altitude)	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Re-intubation	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
COPD	1.7% (4)	5	0.9% (2)	4
Other pulmonary events	3.0% (7)	11	8.5% (20)	28
Renal Events				
UTI requiring antibiotic treatment	0.8% (2)	3	2.6% (6)	7
Serum creatinine rise greater than 30% above baseline resulting in persistent value greater than 2 mg/dl	0.8% (2)	2	0.0% (0)	0
Other renal events	2.5% (6)	8	4.3% (10)	12
Gastrointestinal Events				
Other gastrointestinal events	3.8% (9)	12	10.2% (24)	30
Wound Events				
Wound infection/abscess formation	1.3% (3)	3	1.7% (4)	5
Tissue necrosis requiring debridement	1.3% (3)	3	0.4% (1)	1
Wound complication requiring return to operating room	1.7% (4)	5	0.9% (2)	3
Other wound events	2.5% (6)	6	0.9% (2)	2

Event Type	Control		Treatment	
	% (n) N = 236 patients	Events	% (n) N = 235 patients[1]	Events
Vascular Events				
Post-procedure percutaneous intervention (e.g., PTA and/or stent) to the study vessel	8.1% (19)	22	5.5% (13)	14
Post-procedure percutaneous intervention (e.g., PTA and/or stent) to another vessel	16.9% (40)	52	21.3% (50)	62
Ischemia requiring surgical intervention (i.e., bypass or amputation) of another vessel	2.5% (6)	6	1.7% (4)	4
Embolism distal to treated study vessel	0.4% (1)	1	0.9% (2)	2
Embolism within another vessel	0.0% (0)	0	1.3% (3)	3
Thrombosis of the study lesion	0.8% (2)	2	2.6% (6)	6
Thrombosis other than study lesion	0.0% (0)	0	0.9% (2)	2
Blue toe syndrome	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Aneurysm (other)	0.0% (0)	0	0.9% (2)	2
Deep vein thrombosis	0.4% (1)	1	0.9% (2)	2
Hematoma requiring intervention at access site	0.4% (1)	1	0.4% (1)	1
Pulmonary embolism	0.4% (1)	1	0.0% (0)	0
Pseudoaneurysm or AV fistula of the study vessel	0.8% (2)	2	0.4% (1)	1
Pseudoaneurysm or AV fistula of another vessel	0.4% (1)	1	0.4% (1)	2
Study vessel spasm	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Worsened claudication/rest pain	6.8% (16)	21	4.3% (10)	12
Stroke	0.8% (2)	2	0.4% (1)	1
Vascular/surgical repair of injury to another vessel (other than amputation or bypass)	0.4% (1)	1	0.9% (2)	3
Post-procedure transfusion	4.2% (10)	15	5.5% (13)	13
Other vascular events	16.5% (39)	47	9.8% (23)	29
Miscellaneous Events				
Drug reaction (including contrast reaction)	2.1% (5)	5	3.8% (9)	10
Hypersensitivity/allergic reaction	2.1% (5)	5	2.1% (5)	6
Other miscellaneous events	26.7% (63)	120	28.1% (66)	115
Occurring between 12 and 24 months following the study procedure				
Death	1.7% (4)	4	4.3% (10)	10
Major Adverse Events				
Clinically-driven TLR	4.7% (11)	11	3.4% (8)	8
Worsening of Rutherford classification by 2 classes or to a class 5 or 6	1.7% (4)	4	0.0% (0)	0
Cardiovascular Events				
Cardiac ischemia requiring intervention	3.0% (7)	7	3.4% (8)	8
Non-Q-Wave MI	0.8% (2)	2	0.4% (1)	1

Event Type	Control		Treatment	
	% (n) N = 236 patients	Events	% (n) N = 235 patients[1]	Events
Congestive heart failure	1.3% (3)	4	1.3% (3)	6
Refractory hypertension	0.4% (1)	1	0.0% (0)	0
Arrhythmia requiring intervention or new treatment	0.8% (2)	2	1.7% (4)	5
Other cardiovascular events	7.6% (18)	30	3.8% (9)	10
Pulmonary Events				
Pulmonary edema requiring treatment	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Pneumonia requiring antibiotics	1.3% (3)	3	1.7% (4)	4
Supplemental oxygen at time of discharge (exclude if for high altitude)	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
COPD	0.8% (2)	2	0.0% (0)	0
Pleural effusion requiring treatment	0.0% (0)	0	0.4% (1)	2
Other pulmonary events	3.0% (7)	7	3.4% (8)	10
Renal Events				
UTI requiring antibiotic treatment	0.8% (2)	2	0.4% (1)	1
Serum creatinine rise greater than 30% above baseline resulting in persistent value greater than 2 mg/dl	0.8% (2)	2	0.0% (0)	0
Other renal events	1.7% (4)	8	2.1% (5)	5
Gastrointestinal Events				
Other gastrointestinal events	3.4% (8)	9	2.6% (6)	6
Wound Events				
Wound infection/abscess formation	0.4% (1)	2	1.3% (3)	3
Wound complication requiring return to operating room	0.4% (1)	1	0.0% (0)	0
Other wound events	0.0% (0)	0	1.3% (3)	3
Vascular Events				
Post-procedure percutaneous intervention (e.g., PTA and/or stent) to the study vessel	5.1% (12)	14	3.8% (9)	9
Post-procedure percutaneous intervention (e.g., PTA and/or stent) to another vessel	5.9% (14)	16	6.0% (14)	16
Ischemia requiring surgical intervention (i.e., bypass or amputation) of another vessel	0.8% (2)	2	1.7% (4)	4
Embolism distal to treated study vessel	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Embolism within another vessel	0.4% (1)	1	0.0% (0)	0
Thrombosis of the study lesion	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Blue toe syndrome	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Deep vein thrombosis requiring surgical or lytic therapy	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Worsened claudication/rest pain	2.5% (6)	6	3.4% (8)	9
Stroke	1.7% (4)	4	1.3% (3)	3

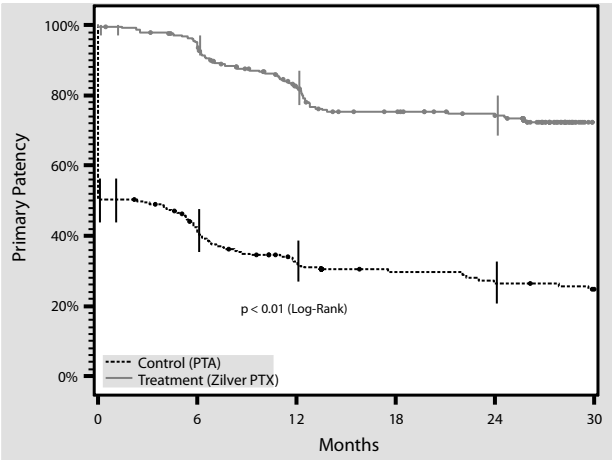
Event Type	Control		Treatment	
	% (n) N = 236 patients	Events	% (n) N = 235 patients[1]	Events
Vascular/surgical repair of injury to the study vessel (other than amputation or bypass)	0.0% (0)	0	0.4% (1)	2
Vascular/surgical repair of injury to another vessel (other than amputation or bypass)	0.4% (1)	1	0.0% (0)	0
Post-procedure transfusion	0.0% (0)	0	1.7% (4)	5
Other vascular events	4.7% (11)	12	3.4% (8)	10
Miscellaneous Events				
Hypersensitivity/allergic reaction	0.0% (0)	0	0.4% (1)	1
Other miscellaneous events	14.0% (33)	44	15.7% (37)	55

[1] One patient was not treated with a Zilver PTX Stent so is not included in this analysis

Effectiveness

The primary effectiveness endpoint of superior primary patency (conservatively defined as a PSV ratio < 2.0) for the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent compared to PTA was met ($p < 0.01$[4]) with a primary patency rate at 12 months of 82.7% for the Zilver PTX treatment group and 32.7% for the PTA control group, as illustrated in **Figure 4** and **Table 12**. The benefit of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent was maintained through 24 months.

[4] Adjusted for multiplicity



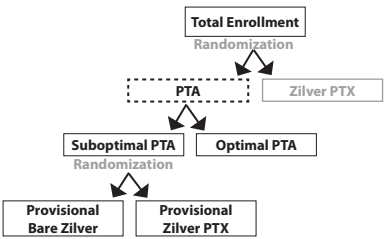


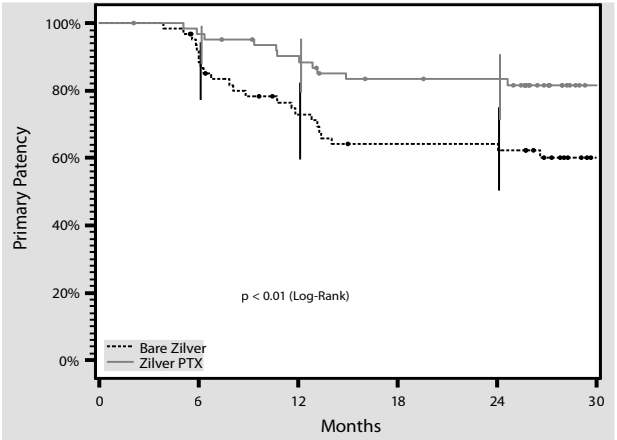
Figure 4. Kaplan-Meier curve for primary patency

Table 12. Kaplan-Meier estimates for primary patency at 0, 1, 6, 12, and 24 months

Months Post-procedure	Primary Patency Estimate		Standard Error		Cumulative Failed		Cumulative Censored		Number Remaining	
	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)	Control (PTA)	Treatment (Zilver PTX)
0	50.2%	99.6%	3.2%	0.4%	125	1	0	0	126	245
1	50.2%	99.6%	3.2%	0.4%	125	1	0	1	126	244
6	41.6%	95.1%	3.1%	1.4%	146	12	5	4	100	230
12	32.7%	82.7%	3.0%	2.5%	167	41	11	23	73	182
24	26.5%	74.8%	3.1%	2.9%	177	58	41	39	33	149

Comparison of the results for patients treated with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent to those treated with the bare metal Zilver stent when used in a similar patient population (i.e., those patients who had acute failure of PTA) provides an evaluation of the paclitaxel drug effect. Both patient populations were selected in the same way (and randomized), and both stents have the identical stent platform; therefore, this comparison provides a direct measurement of the effectiveness of the Cook PTX® drug coating on the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent. As illustrated in **Figure 5** and **Table 13**, there was a significant difference in patency outcomes between the groups ($p < 0.01$[5]), with the Zilver PTX group exhibiting a higher primary patency rate at 12 months of 90.2% compared to 72.9% for the bare Zilver group. The benefit of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent was maintained through 24 months with a 24-month patency rate of 83.4% for the Zilver PTX group compared to 64.1% for the bare Zilver group.

[5] Adjusted for multiplicity.



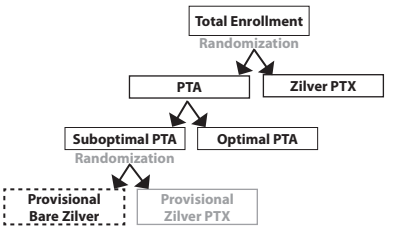


Figure 5. Kaplan-Meier estimate plot for primary patency for provisional bare Zilver vs. provisional Zilver PTX (ITT)

Table 13. Kaplan-Meier estimates for bare Zilver vs. Zilver PTX

Months Post-procedure	Primary Patency Estimate		Standard Error		Cumulative Failed		Cumulative Censored		Number Remaining	
	Bare Zilver	Zilver PTX	Bare Zilver	Zilver PTX	Bare Zilver	Zilver PTX	Bare Zilver	Zilver PTX	Bare Zilver	Zilver PTX
0	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0	0	0	0	62	63
1	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0	0	0	0	62	63
6	88.4%	96.8%	4.1%	2.2%	7	2	2	1	53	60
12	72.9%	90.2%	5.8%	3.8%	16	6	5	3	41	54
24	64.1%	83.4%	6.3%	4.8%	21	10	6	7	35	46

In summary, the primary patency rate at 12 months was 82.7% in the Zilver PTX treatment group and 32.7% in the PTA control group. The effect of covariates, including diabetes, lesion length, and occluded/stenosed lesions, was not significantly different between the Zilver PTX and PTA groups.

In conclusion, the primary effectiveness hypothesis of the study was met, indicating that treatment with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is significantly more effective than treatment with PTA. Additionally, results from patient groups within the secondary randomization demonstrated that stenting with the paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is significantly more effective in maintaining primary patency than stenting with the same bare (uncoated) stent, indicating that the PTX® coating has a significant effect and further supporting the effectiveness of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent.

Secondary Endpoints

Secondary endpoint analyses include procedural success, the patient-centered measure of freedom from worsening symptoms of ischemia (i.e., sustained clinical benefit), clinical status (i.e., clinical improvement defined as improvement by 1 Rutherford class and clinical success defined as improvement by 2 Rutherford classes), and functional status (measured by ABI and Walking Impairment Questionnaire).

Procedural success (< 30% residual stenosis) was significantly higher ($p < 0.01$) in the Zilver PTX treatment group (95.0%; 229/241) compared to the PTA control group (57.7%; 143/248), demonstrating that the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is effective in establishing acute patency.

Sustained clinical benefit (i.e., freedom from worsening symptoms of ischemia) was evaluated in terms of freedom from the patient-centered measures of worsening claudication, worsening Rutherford class, tissue loss, and other symptoms indicating the need for reintervention (e.g., rest pain, ulcer, persistent claudication), and was considered to provide a clinically-based evaluation of patient benefit in this study, without the inclusion of surrogate endpoints. In this evaluation, patients in the Zilver PTX treatment group achieved a higher sustained clinical benefit compared to patients in the PTA control group (86.9% vs. 75.4% at 12 months). Similarly, in subgroups within the PTA control group, patients receiving provisional Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents achieved a higher sustained clinical benefit compared to patients receiving optimal PTA (87.3% vs. 69.4% at 12 months) or provisional bare Zilver stents (87.3% vs. 72.3% at 12 months).

Substudies

Pharmacokinetic Substudy

A subgroup of 60 patients from the Zilver PTX treatment group was included in the pharmacokinetic (PK) substudy to evaluate systemic paclitaxel delivery. Each patient was assigned 3 of a possible 11 time points, which included post-procedure (time 0), 20 min, 40 min, and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours. Patients were divided into two groups based on the number of stents with which they were implanted. The number of patients and total quantity of paclitaxel for each group are shown in **Table 14**.

Table 14. Pharmacokinetic substudy groups

# of Stents	# of Patients[1]	# of Samples	Paclitaxel Dose Range (µg)
1	42	125	312 - 864 (mean ± SD = 694 ± 200)
2	16	48	1083 - 1728 (mean ± SD = 1398 ± 228)

[1] Two patients were not included in the analysis; samples from one patient were assayed beyond the known stability timeframe; one patient received three Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents.

A parametric curve was fit to the data and the maximum observed plasma paclitaxel concentration (C_{max}), time to maximum concentration (T_{max}), area under the plasma concentration-time curve (AUC), half-life ($t_{1/2}$), and paclitaxel total clearance (CL_{plasma}) were estimated, along with 95% confidence intervals (**Table 15**). Additionally, a curve was fit to previously reported pharmacokinetic results obtained for animals implanted with Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents with a total of 876 µg paclitaxel coating per animal, and C_{max}, T_{max}, AUC, $t_{1/2}$, and CL_{plasma} were estimated.

Table 15. Pharmacokinetic parameters (with 95% confidence intervals)

Parameter	One Stent (n = 42)	Two Stents (n = 16)	Animal PK Study (n = 2)[1]
T_{max} (min)	20	22	20
C_{max} (ng/mL)	4.4 (4.2 - 4.6)	6.6 (6.3 - 6.9)	7.1
$AUC_{0\text{-}last}$ [2] (ng·h/mL)	6.5 (4.7 - 8.5)	14.0 (10.7 - 17.2)	12.8
$AUC_{0\text{-}inf}$ [3] (ng·h/mL)	6.5 (4.7 - 8.5)	14.9 (11.2 - 18.7)	12.8
$t_{1/2}$ (h)	2.4 (1.8 - 3.3)	7.0 (5.2 - 10.8)	1.6
CL_{plasma} (L/h)	107 (81.4 - 147.3)	93.3 (74.6 - 124.7)	68.5

[1] Confidence intervals were not calculated for this group because of the sample size of 2.
[2] AUC from time zero to time of last measured concentration.
[3] AUC from time zero to infinity.

Angiographic/IVUS Substudy

IVUS was intended to confirm the lack of aneurysm or stent malapposition related to the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent, consistent with previous results from animal studies, and angiography was intended to confirm the concordance of angiography and duplex ultrasound for assessing vessel patency at follow-up. For the first 60 patients enrolled in the study, IVUS was required post-stenting and at 6 months for those patients receiving stents. An additional, eighty (80) patients, 40 each from the control and treatment groups, were assigned to an angiographic/ IVUS substudy. Patients in the substudy required angiography at the 12-month follow-up and substudy patients in the Zilver PTX treatment group also required IVUS post-stenting and at the 12-month follow-up.

The angiographic analysis includes all patients with both angiography and duplex ultrasound obtained at the 12-month follow-up and analyzed by the core laboratories. The agreement of angiography and duplex ultrasound for assessing lesion patency was evaluated. At 12-month follow-up, approximately 89% of lesions assessed by both angiography and duplex ultrasound were determined to be either patent or not patent by both measures and this excellent concordance

between angiography and ultrasound confirms the validity of duplex ultrasound for assessing patency in the absence of angiography.

IVUS results demonstrate that no aneurysm or stent malapposition was detected at the 6-month or 12-month follow-ups, and the rate of aneurysm and stent malapposition was low immediately after stenting (2.4%, 2/85 aneurysm, 2/84 malapposition) and was not associated with clinical sequelae. Moreover, both events of aneurysm and stent malapposition detected immediately post-stenting were associated with a pre-existing aneurysm visible on the angiogram prior to stent implantation.

Stent Integrity

Zilver stent integrity (including both the Zilver PTX stent and the bare metal Zilver stent used in bailout stenting procedures) was evaluated prior to discharge and at 12 months by high resolution stent x-rays intended to provide visualization of the individual stent struts. As shown in **Table 16,** no stent fractures were detected upon procedure completion (0/528) and only four stent fractures (4/457) were detected at 12 months, for a 12-month stent fracture rate of 0.9%. Two of the four stent fractures were Type I (single strut) and two were Type III (multiple strut fractures resulting in complete transection of the stent, without displacement of the stent segments). All four of the patients with a stent fracture maintained primary patency and remained free from TLR through 12-month follow-up, indicating that the stent fractures did not adversely affect patient safety or the effectiveness of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent.

Table 16. Stent integrity prior to discharge and at 12 months

Time Point	Stents Visualized by X-ray	Stents with Fracture	Stent Fracture Rate
Prior to discharge	528	0	0%
12 months	457	4	0.9%

Stent Thrombosis

Through 24 months, stent thrombosis (or abrupt stent closure) was reported for 3.6% (2/56) of patients receiving bare Zilver stents (after provisional stenting in the PTA control group) and for 2.3% (7/305) of patients receiving Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents (in the Zilver PTX treatment group and after provisional stenting in the PTA control group).

Results Summary

The primary safety and effectiveness hypotheses of the study were both met and the study was successful. The results indicate that primary treatment with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is as safe as or safer than treatment with PTA with provisional stenting ($p < 0.01$) and that the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent provides a significantly higher rate of primary patency compared to PTA ($p < 0.01$). Additionally, stenting with the paclitaxel-coated Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is significantly more effective ($p < 0.01$) in maintaining primary patency through 12 months than stenting with the bare (uncoated) stent.

SINGLE ARM CLINICAL STUDY

The Zilver PTX single arm study was a prospective, non-randomized, open-label, multicenter study enrolling patients in Europe, Canada, and Korea with *de novo* or restenotic lesions of the above-the-knee femoropopliteal artery. All patients enrolled in the study were treated with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent.

Study Overview

The study was designed to quantify the safety and performance of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent. The primary hypothesis was that the event-free survival rate at 6 months for patients receiving the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent was comparable to that seen in prior published endovascular studies of similar patient populations. Furthermore, this study was designed to contribute to a multi-study pool of more than 1000 Zilver PTX patients to provide broad clinical data and to establish the rate of potentially rare (device- or drug-related) adverse events with reasonable precision.

A total of 787 patients were enrolled at 30 sites. The study entry criteria were similar to the randomized study with the exception that there was no limitation on lesion length or the number of lesions treated per patient (up to 4 Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents could be used per patient) and the inclusion of lesions with in-stent restenosis was allowed. The study follow-up schedule included clinical assessment at pre-discharge and at 1, 6, 12, and 24 months, and ultrasound imaging and stent X-rays at pre-discharge and at 6 and 12 months. Telephone contact was scheduled for 3, 9, and 18 months. Clinical follow-up was available for 740 patients at 12 months and 500 patients at 24 months at the time of data analysis.

Demographics

Patient medical history included a high incidence of diabetes (36%, 285/787), hypercholesterolemia (58%, 458/787), hypertension (80%, 627/787), and past or current smoking (80%, 632/787). A total of 1722 Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents were implanted in 900 lesions during the study procedure, with more than 60% of patients being treated with at least 2 stents. Lesions treated in the study had a mean length of 100 ± 82 mm with 25% of lesions > 14 cm in length (224/900), 38% (345/900) classified as total occlusions, and 24% (219/900) having been previously treated, including 130 lesions that had been previously stented. **NOTE**: Lesions > 14 cm in length and previously stented lesions are outside of the approved indication for use.

Results

The 6-month event-free survival (EFS) rate for patients with a Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent was 97.4%, a rate superior to the prospectively defined objective performance criterion of 75% EFS ($p < 0.01$). EFS was 89.0% at 12 months and 79.3% at 24 months. Similarly, freedom from TLR was 89.3% at 12 months and 80.5% at 24 months.

Secondary outcomes were also favorable. Specifically, primary patency (conservatively defined as a PSV ratio < 2.0) was 83.0% at 12 months, and clinical and functional status measures (i.e., Rutherford classification, ABI, walking scores, and quality of life scores) improved significantly from pre-procedure to 12 months. Stent fractures were detected in 1.5% of stents (22/1432) at 12 months

The results from the Zilver PTX single arm study provide supporting evidence confirming the safety of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent for the treatment of symptomatic vascular disease of the above-the-knee femoropopliteal arteries.

COMBINED ANALYSIS OF RANDOMIZED AND SINGLE ARM STUDIES

The combined randomized and single arm studies include more than 1000 patients treated with more than 2000 Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents.

Stent integrity and the potential for rare adverse events were evaluated in this combined group of patients receiving Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents, including patients with long lesions treated with overlapped stents. Event-free survival at 12 months was 90.4% for the primary Zilver PTX group in the randomized study and 89.0% in the single arm study. Primary patency at 12 months was also similar between the two studies at 82.7% for the primary Zilver PTX group in the randomized study and 83.0% in the single arm study. These similar results demonstrate the complementary and supportive nature of the two studies. Whereas the randomized study was the pivotal study supporting safety and effectiveness and enrolled moderate length lesions, the single arm study provides additional clinical evidence supporting safety in a broader patient population.

Regarding stent integrity, high resolution radiographs demonstrated that 98.6% of stents remained free from stent fracture at 12 months (1863/1889), for a stent fracture rate of 1.4% (**Table 17**).

Table 17: Stent integrity at 12 months

# of Stents Visualized by X-ray	# of Stents with No Fracture	# of Stents with Stent Fracture	12-month Stent Integrity Rate	12-month Stent Fracture Rate
1889	1863	26*	98.6%	1.4%

* 3 Type I (single strut fracture), 5 Type II (multiple strut fractures resulting in complete transection of the stent, without displacement of stent segments, 4 Type III (multiple single strut fractures), 14 Type IV (multiple strut fractures resulting in displacement of segments of the stent).

Importantly, 17 of the 26 stents with fractures (65%) were associated with quantifiable stent elongation during the implant procedure, including 11 (79%) of the Type IV fractures.

Regarding potential rare adverse events, there were no reported drug or hypersensitivity reactions attributed to the paclitaxel drug coating or the nitinol stent; the majority of reactions (21/33) were attributed to the antiplatelet medications ticlopidine or clopidogrel. Neutropenia was reported for 3.6% (2/56) of patients receiving bare Zilver stents (after provisional stenting in the PTA control group) and for 0.4% (4/1092) of patients receiving Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents (all Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent patients from combined randomized and single arm studies). None of the rare cases of neutropenia were determined to be due to the paclitaxel coating on the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent or to participation in the study. The incidence of adverse events with a potential to be related to particulate matter (i.e., embolism distal to the study vessel and blue toe syndrome) was low for patients receiving bare Zilver (1.8%, 1/56) or Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents (0.6%, 7/1092), and was not increased for patients receiving a Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent. The low rate of stent thrombosis through 24 months was not increased for patients receiving a Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent (3.4%, 37/1092) compared to patients receiving a bare Zilver stent (3.6%, 2/56), and was also consistent with previous femoropopliteal stenting outcomes reported in the literature. These results, including more than 1,000 patients and 2,000 Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents, provide additional evidence supporting the safety of the polymer-free PTX® coating and of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent.

ZILVER PTX LONGER LENGTH CLINICAL STUDY

The Zilver PTX Longer Length clinical study was a prospective, multi-center, randomized study enrolling patients in Europe with *de novo* or restenotic lesions of the above-the-knee femoropopliteal artery. All patients enrolled in the study were treated with the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent.

Study Overview

The study was designed to confirm the deployability and safety of the 100 and 120mm lengths of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent. The hypothesis was that the change in stent length (from pre- to post- deployment) would be equivalent for longer (≥100mm) and shorter (≤80mm) Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents. Additional analyses included 30-day mortality rate.

A total of 45 patients were randomized in a 2:1 fashion to treatment with either longer (≥100mm) Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents or overlapping shorter (≤80mm) Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents. Patients eligible to be enrolled in the study had symptoms of peripheral artery disease (Rutherford category ≥2) and a stenotic or occluded atherosclerotic lesion (≥8cm and ≤28cm in length) of the above-the-knee femoropopliteal artery with a reference vessel diameter of 4mm to 9mm.

NOTE: Lesions >14cm in length and treatment of arteries with reference vessel diameter >7mm are outside of the approved indication for use.

Stent length measurements were obtained pre-and post- deployment and clinical follow-up was available for 44 patients at 1 month.

Demographics

Demographics, medical history, lesion characteristics, and baseline angiographic data were similar for the longer and shorter stent groups. Patient medical history included a high incidence of diabetes (36% and 50% for the longer and shorter stent groups), hypercholesterolemia (71% and 86%), hypertension (84% and 93%), and past or current smoking (77% and 50%). Lesions treated in the study had a mean length of 180 ± 83mm in the longer stent group and 210 ± 108mm in the shorter stent group, 61% of lesions in the longer stent group and 64% in the shorter stent group were >14cm in length, and 84% of lesions in the longer stent group and 79% in the shorter stent group were classified as total occlusions. **NOTE:** Lesions >14cm in length are outside of the approved indication for use.

Results

The primary hypothesis of equivalent change in stent length upon deployment for longer stents compared to shorter stents was met with a mean change in stent length upon deployment of 0.5% ± 4.2% for longer stents and -0.2% ± 3.8% for shorter stents (p <0.01; based on two one-sided t-tests with an equivalence margin of 10%), and the study is considered successful.

There were no patient deaths within 30 days of the study procedure. Therefore, the 30-day mortality rate is 0.0% (0/45)

The results from the Zilver PTX Longer Length clinical study support the safety and deployability of 100 and 120mm Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents.

PRODUCT RECOMMENDATIONS

Placement of this vascular stent requires advanced skills in interventional vascular procedures. The following instructions will give technical guidance, but do not obviate formal training in the use of the device.

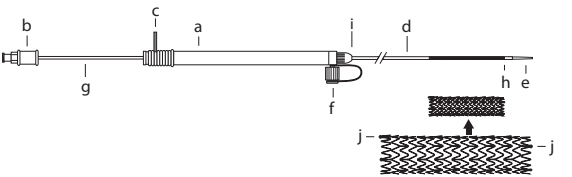


Figure 6

a. Handle
b. Hub
c. Safety Lock
d. Delivery System: Outer Sheath
e. Tip of Delivery System Inner Catheter
f. Side-arm Flushing Port
g. Metal Cannula
h. Radiopaque Marker on the Delivery System
i. Strain Relief (100 and 120mm lengths)
j. Gold Radiopaque Markers

Multiple Stent Placement

If placements of multiple stents are required in a patient, to cover the length of the lesion, the following recommendations should be considered:

- In relation to the lesion site, the distal area of narrowing should be stented first, followed by the proximal locations (i.e., a second stent should be placed proximally to the previously placed stent).
- Stents placed in tandem must overlap to allow for complete coverage of the lesion.
- The effect of implanting multiple Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stents with a total drug coating quantity of greater than 3mg paclitaxel (i.e., an additive length greater than 160mm per limb) has not been established.

INSTRUCTIONS FOR USE

Stent Sizing

1. Determine the proper stent size after complete diagnostic evaluation. The stent deployment must be performed under fluoroscopic control. Measure the length of the target lesion to determine the length of the stent required. Allow for the proximal and distal aspects of the stent to cover the entire target area.

   NOTE: The Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is designed not to shorten upon deployment. Bench testing has shown that on average, the stent length increases from pre-deployment to post-deployment by approximately 2.5%.

   The stent is recommended for use in above-the-knee femoropopliteal arteries having reference vessel diameter from 4 mm to 7 mm.

   Measure the diameter of the reference vessel (proximal and distal to the lesion) and use the

LARGEST reference diameter as your basis for choosing the appropriate stent size.
The stent size should be selected so that the unconstrained stent diameter is at least 1 mm larger than the reference vessel diameter and no more than 2 mm larger than the reference vessel diameter.

Introduction of the Stent

1. Gain access to the site using a 6.0 French (2.0 mm) or larger introducer sheath.
2. To ensure adequate support of the system, introduce a stiff 0.035 inch (0.89 mm) wire guide, such as a stainless steel core Amplatz Extra Stiff or Amplatz Ultra Stiff, through the introducer sheath across the distal segment of the target lesion; wire guides with diameters smaller than the 0.035 inch (0.89mm), or wire guides with less than the recommended stiffness, may compromise the function and the integrity of the system and should not be used. If hydrophilic wire guides are used, they must be kept fully activated.
3. Predilatation before stent placement is optional and at the discretion of the physician.

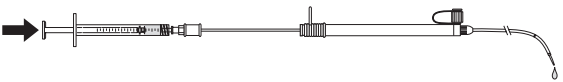


Figure 7

4. Immediately before placing the stent delivery system into the body, use the 1 ml syringe included in the inner package to flush the wire guide lumen with saline through the hub. (**Figure 7**)
   Use the 1 ml syringe to flush the delivery system with saline through the side-arm flushing port. Flush only until a few drops of saline exit the distal tip, between the delivery system inner catheter and outer sheath. (**Figure 8**)

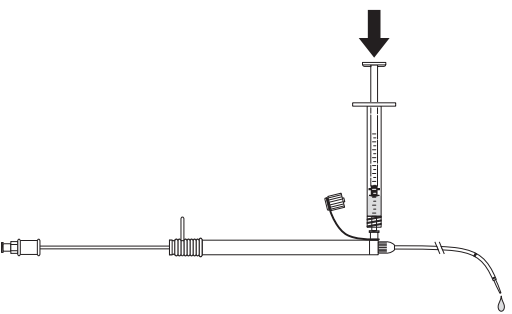


Figure 8

5. Under fluoroscopy, advance the delivery system over the stiff 0.035 inch (0.89mm) wire guide through the introducer sheath until the distal gold radiopaque markers on the stent are beyond the target lesion site (**Figure 9**).
   NOTE: If resistance is met during the advancement of the delivery system do not force

passage. Remove the delivery system and replace with a new device.

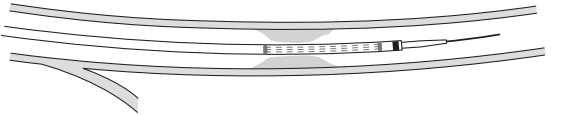


Figure 9

Alignment of the Stent

1. Before stent alignment, it is important to:
   a. Straighten the proximal part of the delivery system as much as possible (**Figure 10**)
   b. Remove any slack in the delivery system
   c. Keep the handle in a stable position.

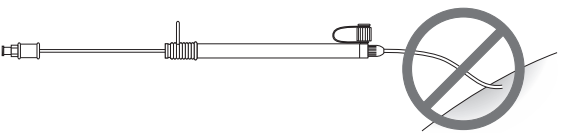


Figure 10

2. The stent alignment must be performed under fluoroscopic control.

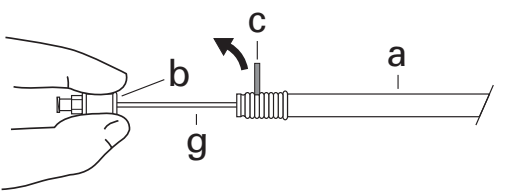


Figure 11

3. Remove the red safety lock (**c**) while holding the hub (**b**) on the metal cannula (**g**) steady. (**Figure 11**)

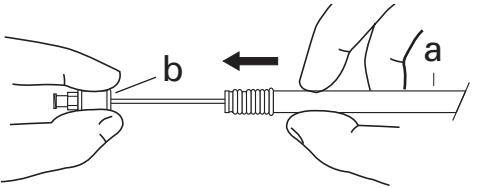


Figure 12

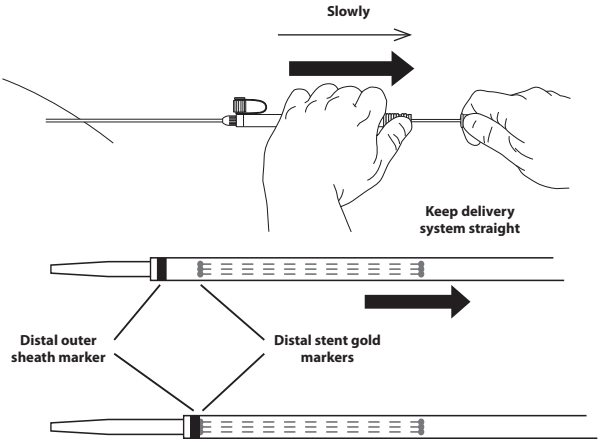


Figure 13

4. Hold the hub (**b**) steady. As deployment begins, be prepared for some resistance.
   NOTE: If excessive resistance is felt when beginning deployment, do not force deployment. Remove the delivery system without deploying the stent and replace with a new device.
   Slowly pull the handle (**a**) toward the hub (**b**) (**Figure 12**) until the distal outer sheath marker overlaps the distal stent gold markers. (**Figure 13**)

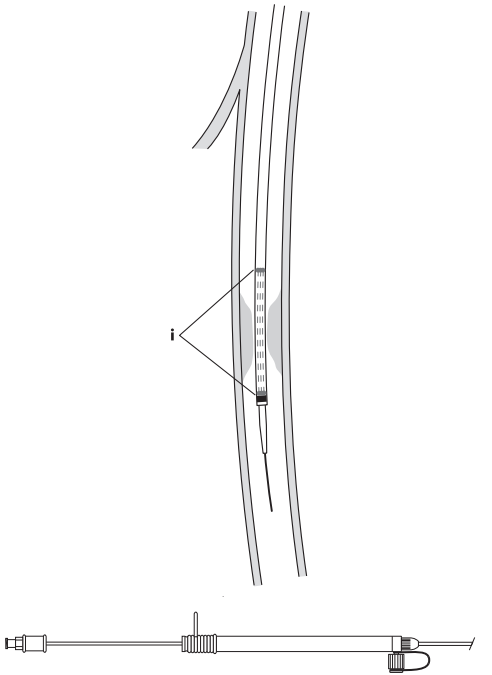


Figure 14

5. Align the radiopaque stent markers (**i**) to the desired position. (**Figure 14**) The stent should now be ready to be deployed.

Deployment of the Stent

1. Before stent deployment, it is important to:
   a. Straighten the proximal part of the delivery system as much as possible (**Figure 15**)
   b. Remove any slack in the delivery system
   c. Keep the handle in a stable position.

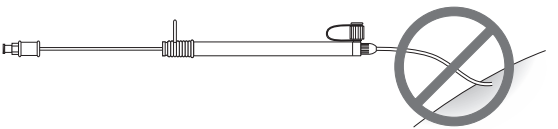


Figure 15

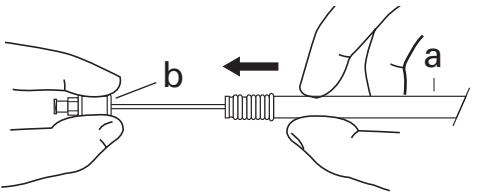


Figure 16

2. Hold the hub (**b**) steady. The stent will be deployed as you pull the handle (**a**) toward the hub (**b**). (**Figure 16**)
   NOTE: The majority of stent fractures in clinical studies were associated with stent elongation ≥ 10% at deployment. Therefore, care should be taken to hold the hub (**b**) stationary and to remove any slack in the introducer catheter to ensure the stent is not stretched or compressed lengthwise during deployment (i.e., so that the stent is deployed to its proper length). Before the stent deploys, slight movement may occur, so confirm that the stent markers are still aligned to the desired position. Reposition if necessary before deploying. Full deployment of the stent length will occur when the distal end of the sheath has been retracted past the proximal part of the stent.

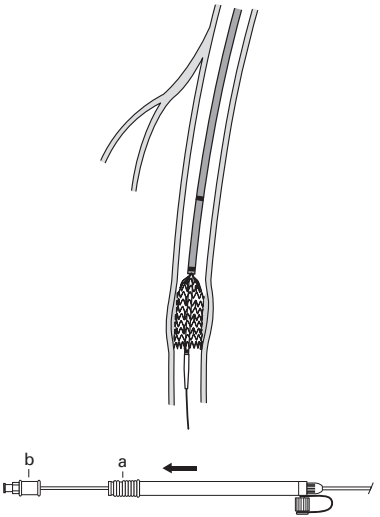


Figure 17

3. As deployment occurs, continue sliding the handle (**a**) toward the hub (**b**) in a slow, smooth and consistent fashion. (**Figure 17**) Once good wall apposition has been achieved by the distal 1-2cm of the stent, watch the proximal stent markers to ensure they remain stationary - this indicates that there is no compression or elongation of the stent.

   NOTE: Once stent deployment has begun, the stent must be fully deployed. Repositioning of the Zilver PTX Drug-Eluting Peripheral Stent is not possible since the delivery system's outer sheath cannot be re-advanced over the stent once deployment begins. Refer to the **Multiple Stent Placement** section of these Instructions For Use for information on missed lesions.

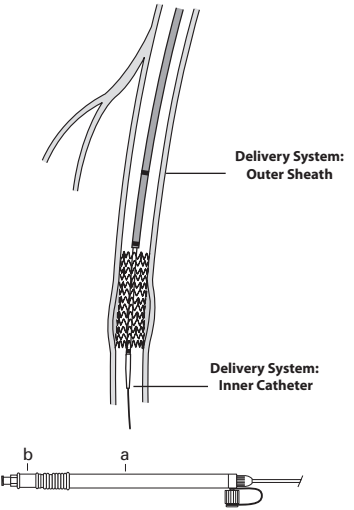


Figure 18

4. The stent is fully deployed when the handle (**a**) reaches the hub (**b**). (**Figure 18**)

Post Stent Deployment

1. Remove the delivery system.

   NOTE: If resistance is met during the withdrawal of the delivery system, carefully re-advance the outer sheath, under fluoroscopic guidance, over the inner catheter to its pre-deployment position; excessive force should not be used. Withdraw the system in this position. If resistance is still encountered while attempting to withdraw the delivery system, the entire system should be removed together with the introducer sheath or guiding catheter as a single unit. If possible, maintain wire guide position for subsequent vascular access. Leave the wire guide in place and remove all other system components.
2. Check the delivery system after removal from the patient to ensure that the tip and inner catheter have not separated. Maintain wire guide access until this check is completed.
3. Perform an arterial angiogram to verify full deployment of the device. If incomplete expansion exists within the stent at any point along the lesion, post-deployment balloon dilatation (standard PTA) can be performed at the discretion of the physician.
4. Remove the wire guide and introducer sheath from the patient.
5. Close the entry wound as appropriate.

   NOTE: Flow restrictions remaining after stent deployment (e.g., residual proximal or distal stenosis or dissection, or poor distal outflow) may increase the risk of stent thrombosis. Inflow and outflow should be assessed at procedure completion and additional measures considered (e.g., additional PTA, adjunctive stenting, or distal bypass) if necessary to maintain good inflow and outflow.

HOW SUPPLIED

Supplied sterilized by ethylene oxide gas in an outer non-sterile foil pouch and inner peel-open package. Intended for one-time use. Sterile if inner package is unopened or undamaged. Do not use the product if there is doubt as to whether the product is sterile. Store in a dark, dry, cool place. Avoid extended exposure to light. Upon removal from package, inspect the product to ensure no damage has occurred.

REFERENCES

These instructions for use are based on experience from physicians and (or) their published literature. Refer to your local Cook sales representative for information on available literature.

ENDOPROTHÈSE PÉRIPHÉRIQUE À LIBÉRATION DE PRINCIPE ACTIF ZILVER® PTX®

MISE EN GARDE : En vertu de la législation fédérale des États-Unis, ce dispositif ne peut être vendu que par un médecin (ou un praticien autorisé) ou sur ordonnance médicale.

DESCRIPTION DU DISPOSITIF

L'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est une endoprothèse auto-expansible en nitinol, enduite du médicament paclitaxel. Elle se compose d'un tube flexible à fentes, conçu pour fournir un support tout en maintenant la flexibilité intravasculaire lors de son déploiement. Après son déploiement, l'endoprothèse est conçue pour conférer une force radiale vers l'extérieur sur la lumière interne du vaisseau, établissant ainsi la perméabilité dans la région prothésée.

L'endoprothèse est préchargée dans un cathéter de largage de 6,0 Fr. Elle ne peut pas être chargée à la main. Le déploiement de l'endoprothèse est contrôlé par le rengainage de la poignée tout en maintenant la canule métallique immobile.

Tableau 1. Description de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX et du système de largage

Endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX	
Longueurs d'endoprothèse offertes	20, 30, 40, 60, 80, 100, 120 mm
Diamètres d'endoprothèses offerts	6, 7, 8, mm
Matériau de l'endoprothèse	Nitinol
Revêtement médicamenteux	Paclitaxel
Système de largage	
Longueurs du système de largage offertes	80, 125 cm
Guides compatibles	0,035 po (0,89 mm)
Diamètre externe de la tige du cathéter	6,0 Fr. (2,0 mm)
Gaine d'introduction (minimum)	6 Fr.
Cathéter guide (minimum)	8 Fr.

Description de la composante médicamenteuse

Le paclitaxel est extrait de l'écorce, des branches ou des aiguilles de l'if, puis purifié et concentré par chromatographie sur colonne, par cristallisation et par recristallisation. Les endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX sont enduites de l'ingrédient pharmaceutique actif paclitaxel par un procédé exclusif. Aucun excipient, polymère, vecteur, agent de fixation, autre substance ou modification du dispositif n'est utilisé. La composition chimique du paclitaxel est décrite à la **Figure 1**.

Paclitaxel

- Synonymes : Taxol, Taxol A, Hunxol I, Paclitaxelum
- Nom systématique IUPAC : *acide β-(benzoylamino)-α-hydroxy-,6,12b-bis(acétyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodécahydro-4,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tétraméthyl-5-oxo-7,11-méthano-1H-cyclodéca(3,4)benz(1,2-b)oxet-9-yl ester,(2aR-(2a-α, 4-β,4a-β,6-β,9-α(α-R*,β-S*),11-α,12-α,12a-α,2b-α))-benzènepropanoïque*
- Numéro CAS : 33069-62-4
- Formule chimique : C47H51NO14
- Structure du paclitaxel :

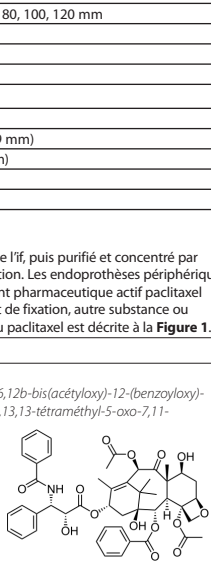


Figure 1. Description chimique du paclitaxel

Le **Tableau 2** présente les différentes tailles d'endoprothèse et la quantité totale nominale de paclitaxel que porte chaque endoprothèse selon la densité de dose établie de 3 µg/mm^2.

Tableau 2. Tailles d'endoprothèse et quantité totale de paclitaxel

Numéro de modèle		Taille d'endoprothèse nominale		Quantité totale nominale de paclitaxel (µg/ endoprothèse)
Système de largage de 80 cm	Système de largage de 125 cm	Diamètre (mm)	Longueur (mm)	
ZIV6-35-80-6-20-PTX	ZIV6-35-125-6-20-PTX	6	20	171
ZIV6-35-80-7-20-PTX	ZIV6-35-125-7-20-PTX	7	20	171
ZIV6-35-80-8-20-PTX	ZIV6-35-125-8-20-PTX	8	20	178
ZIV6-35-80-6-30-PTX	ZIV6-35-125-6-30-PTX	6	30	298
ZIV6-35-80-7-30-PTX	ZIV6-35-125-7-30-PTX	7	30	298
ZIV6-35-80-8-30-PTX	ZIV6-35-125-8-30-PTX	8	30	267
ZIV6-35-80-6-40-PTX	ZIV6-35-125-6-40-PTX	6	40	383
ZIV6-35-80-7-40-PTX	ZIV6-35-125-7-40-PTX	7	40	383
ZIV6-35-80-8-40-PTX	ZIV6-35-125-8-40-PTX	8	40	356
ZIV6-35-80-6-60-PTX	ZIV6-35-125-6-60-PTX	6	60	552
ZIV6-35-80-7-60-PTX	ZIV6-35-125-7-60-PTX	7	60	552
ZIV6-35-80-8-60-PTX	ZIV6-35-125-8-60-PTX	8	60	579
ZIV6-35-80-6-80-PTX	ZIV6-35-125-6-80-PTX	6	80	722
ZIV6-35-80-7-80-PTX	ZIV6-35-125-7-80-PTX	7	80	722
ZIV6-35-80-8-80-PTX	ZIV6-35-125-8-80-PTX	8	80	757
ZIV6-35-80-6-100-PTX	ZIV6-35-125-6-100-PTX	6	100	934
ZIV6-35-80-7-100-PTX	ZIV6-35-125-7-100-PTX	7	100	934
ZIV6-35-80-8-100-PTX	ZIV6-35-125-8-100-PTX	8	100	935
ZIV6-35-80-6-120-PTX	ZIV6-35-125-6-120-PTX	6	120	1 103
ZIV6-35-80-7-120-PTX	ZIV6-35-125-7-120-PTX	7	120	1 103
ZIV6-35-80-8-120-PTX	ZIV6-35-125-8-120-PTX	8	120	1 112

RENSEIGNEMENTS RELATIFS À L'IRM

Des essais non cliniques ont démontré que l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est « MR Conditional » (compatible avec l'IRM sous certaines conditions) conformément à la norme ASTM F2503 pour une longueur de chevauchement allant jusqu'à 270 mm. Un patient porteur de cette endoprothèse peut subir une IRM sans danger après la mise en place dans les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 tesla ou de 3,0 teslas
- Champ magnétique à gradient spatial de 1 600 gauss/cm ou moins
- Mode de fonctionnement normal : Débit d'absorption spécifique (DAS) moyenné sur le corps entier maximal de 2,0 W/kg pour 15 minutes d'imagerie ou moins.

Champ magnétique statique

Le champ magnétique statique de comparaison aux limites ci-dessus est le champ magnétique statique associé au patient (c.-à-d. hors du couvercle de l'appareil, auquel peut être exposé un patient ou une personne).

Échauffement dû à l'IRM

- Systèmes de 1,5 et de 3,0 teslas : Débit d'absorption spécifique (DAS) maximum moyenné sur le corps entier, rapporté par le système IRM, de 2,9 W/kg pour 15 minutes d'imagerie (c.-à-d. par séquence d'impulsions)

Augmentation de température à 1,5 tesla

Au cours d'essais non cliniques, des endoprothèses Zilver, utilisées seules ou en chevauchement pour traiter des lésions d'une longueur allant jusqu'à 140 mm, ont produit une augmentation de température maximale de 3,8 °C pendant 15 minutes d'IRM (c.-à-d. pendant une séquence de balayage) réalisée dans un système d'IRM de 1,5 tesla (Siemens Magnetom, logiciel Numaris/4), à un DAS moyenné sur le corps entier, rapporté par le système IRM, de 2,9 W/kg (associé à une calorimétrie moyennée sur le corps entier mesurée de 2,1 W/kg).

Augmentation de température à 3,0 teslas

Au cours d'essais non cliniques, des endoprothèses Zilver, utilisées seules ou en chevauchement pour traiter des lésions d'une longueur allant jusqu'à 140 mm, ont produit une augmentation de température maximale de 4,1 °C pendant 15 minutes d'IRM (c.-à-d. pendant une séquence de balayage) réalisée dans un système d'IRM de 3,0 teslas (General Electric Excite, logiciel 14X.M5), à un DAS moyenné sur le corps entier, rapporté par le système IRM, de 2,9 W/kg (associé à une calorimétrie moyennée sur le corps entier mesurée de 2,7 W/kg).

Artéfacts d'image

La qualité de l'image IRM peut être compromise si la zone d'intérêt se trouve dans la lumière ou dans un rayon d'environ 5 mm de la position de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX, tel que déterminé au cours d'essais non cliniques à l'aide de séquences à impulsions d'écho de spin et d'écho de gradient pondérées en T1 dans un système d'IRM de 3,0 teslas (Excite, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, États-Unis). Il pourrait donc être nécessaire d'optimiser les paramètres d'IRM pour tenir compte de la présence de cette endoprothèse métallique.

Cook recommande que le patient enregistre auprès de la Fondation MedicAlert les conditions d'IRM divulguées dans ce mode d'emploi. On peut joindre la Fondation MedicAlert aux coordonnées suivantes :

Adresse postale :	MedicAlert Foundation International
	2323 Colorado Avenue
	Turlock, CA 95382, États-Unis
Téléphone :	+1 888 633-4298 (sans frais)
	+1 209 668-3333 (de l'extérieur des États-Unis)
Télécopieur :	+1 209-669-2450
Adresse Web :	www.medicalert.org

UTILISATION

L'utilisation de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver® PTX® est indiquée pour augmenter le diamètre luminal dans le traitement de lésions symptomatiques *de novo* ou resténosiques dans le cas d'une maladie vasculaire native des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou ayant un diamètre de référence du vaisseau compris entre 4 et 7 mm et une longueur de lésion totale atteignant jusqu'à 140 mm par membre et 280 mm par patient.

CONTRE-INDICATIONS

- Les femmes qui sont enceintes, qui allaitent ou qui prévoient tomber enceintes au cours des 5 prochaines années ne doivent pas recevoir une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX. On ne sait pas si le paclitaxel est excrété dans le lait humain, et il existe un risque de réaction indésirable associé à l'allaitement d'un nouveau-né exposé au paclitaxel.
- Les patients qui ne peuvent pas recevoir le traitement anti-plaquettes et/ou anticoagulant recommandé.
- Les patients considérés comme ayant une lésion qui empêche la mise en place adéquate de l'endoprothèse ou du système de largage de l'endoprothèse.

AVERTISSEMENTS

- Les personnes qui présentent des réactions allergiques au nitinol ou à l'une de ses composantes, soit le nickel et le titane, peuvent présenter une réaction allergique à cet implant.
- Les personnes allergiques au paclitaxel ou à des composés de structure semblable peuvent présenter une réaction allergique à cet implant.
- L'emballage interne ne doit pas être ouvert ou endommagé avant l'utilisation afin de préserver la stérilité; ne pas utiliser si l'emballage interne est ouvert ou endommagé.
- L'utilisation de cette endoprothèse périphérique à libération de principe actif comporte les risques associés à la pose d'une endoprothèse dans une artère périphérique, notamment des complications vasculaires ou des événements hémorragiques.
- L'innocuité et l'efficacité de l'implantation de plusieurs endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX, dont la quantité totale de revêtement médicamenteux est supérieure à 3 mg de paclitaxel (soit une longueur d'endoprothèse dont la somme est supérieure à 160 mm par membre) n'ont pas été établies.

MISES EN GARDE

- Afin d'éviter d'atteindre l'artère fémorale commune, l'extrémité la plus proximale de l'endoprothèse doit être placée au moins 1 cm en dessous de l'origine de l'artère fémorale superficielle. Pour éviter d'atteindre l'artère poplitée sous le genou, l'extrémité la plus distale de l'endoprothèse doit être placée au-dessus du plan des épicondyles fémoraux.
- Ce dispositif est destiné à l'usage de médecins ayant acquis la formation et l'expérience nécessaires aux techniques vasculaires diagnostiques et interventionnelles. Recourir aux techniques standard pour les procédures vasculaires interventionnelles.
- La manipulation de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX requiert un contrôle radioscopique.
- Ne pas tenter de pousser le système de largage à travers des sténoses qui ne peuvent pas être dilatées pour permettre le passage du cathéter d'introduction.
- Ne pas forcer le passage du système de largage en cas de résistance lors de l'avancement. Retirer le système de largage et le remplacer par un nouveau dispositif.
- Ne pas tenter de retirer l'endoprothèse du système d'introduction avant son utilisation.
- Vérifier que le verrou de sécurité rouge n'a pas été accidentellement retiré avant la libération finale de l'endoprothèse.
- Utiliser un guide rigide de 0,035 po (0,89 mm), tel qu'un guide d'Amplatz extra rigide ou ultra rigide à âme en acier inoxydable, lors des étapes de guidage, de déploiement et de retrait pour assurer au système un support adéquat. L'utilisation d'un guide d'un diamètre inférieur à 0,035 po (0,89 mm) ou d'un guide dont la rigidité est inférieure à celle recommandée pourrait compromettre le fonctionnement et l'intégrité du système et est donc à proscrire. Si un guide à revêtement hydrophile est utilisé, il doit rester complètement activé.
- Ne pas pousser l'embase vers la poignée pendant le déploiement.
- Ne pas exercer une force excessive pour déployer l'endoprothèse. En cas de résistance excessive au début du déploiement, retirer le système de largage sans déployer l'endoprothèse et le remplacer par un nouveau dispositif.
- Ne pas exposer le système de largage à des solvants organiques (de l'alcool, par exemple).

- Ne pas utiliser de système à injection automatique avec le système de largage.
- Ne faire pivoter aucune partie du système pendant le déploiement.
- Le dispositif est conçu pour un usage unique seulement. Ne pas le restériliser ni le réutiliser.
- Il n'est pas possible de repositionner ce dispositif après le déploiement car le cathéter d'introduction ne peut pas être avancé à nouveau sur l'endoprothèse une fois que le déploiement a commencé.
- Un traitement antiplaquettaire/anticoagulant approprié doit être administré avant et après l'intervention (**consulter la section intitulée SCHÉMA ANTIPLAQUETTAIRE AVANT et APRÈS L'INTERVENTION** du présent mode d'emploi). Il n'est pas recommandé d'utiliser ce dispositif chez des patients incapables de tolérer le traitement antiplaquettaire approprié.
- L'innocuité et l'efficacité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX n'a pas été établie chez des patients présentant des antécédents de troubles de saignement.
- Il n'est pas recommandé d'utiliser l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX dans un vaisseau artériel présentant une fuite qui pourrait être exacerbée par la mise en place de l'endoprothèse.
- Une faible incidence de rupture d'endoprothèse a été rapportée (0,9 % à 12 mois dans l'étude pivot à répartition aléatoire). Bien qu'aucune séquelle n'ait été associée à une rupture d'endoprothèse dans le cadre de l'étude à répartition aléatoire après 12 mois, les conséquences cliniques à long terme d'une rupture d'endoprothèse n'ont pas encore été établies. La plupart des ruptures d'endoprothèse étaient associées à une élongation de l'endoprothèse supérieure ou égale à 10 % au moment du déploiement. Par conséquent, il faut veiller, lors du déploiement de l'endoprothèse, à minimiser le risque de rupture de l'endoprothèse consécutive à une élongation lors de la mise en place.
- L'endoprothèse n'est pas conçue pour être repositionnée ou récupérée.
- Si plusieurs endoprothèses sont mises en place en chevauchement, leur composition doit être semblable (c.-à-d. en nitinol).
- Ne pas utiliser l'endoprothèse après la fin du mois de la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Une restriction de flux sanguin résiduelle à la suite du déploiement de l'endoprothèse (par exemple, sténose ou dissection proximale ou distale résiduelle ou mauvais débit de sortie distal) peut accroître le risque de thrombose de l'endoprothèse. Le débit d'arrivée et le débit de sortie doivent être évalués à la conclusion de l'intervention et d'autres mesures doivent être envisagées (par exemple, ATP supplémentaire, pose d'une endoprothèse complémentaire ou pontage distal) au besoin pour maintenir un bon débit d'arrivée et de sortie.
- Si, à la suite du déploiement de l'endoprothèse, une résistance est ressentie lors du retrait du système de largage, faire avancer à nouveau la gaine externe du système de largage, délicatement et sous contrôle radioscopique, sur le cathéter interne jusqu'à la position où il était avant le déploiement. Ne pas exercer une force excessive.

  Retirer le système dans cette position. Si une résistance est toujours ressentie lors de la tentative de retrait du système de largage, retirer le système complet avec la gaine d'introduction ou le cathéter guide en une pièce. Si possible, maintenir la position du guide pour un accès vasculaire ultérieur. Laisser le guide en place et retirer toutes les autres composantes du système.

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Parmi les événements indésirables possibles susceptibles de se produire, on citera :

- Aggravation de la claudication/douleur au repos
- Anévrisme artériel
- Athéro-embolisation (syndrome des orteils pourpres)
- Décès
- Embolie
- Embolisation de l'endoprothèse
- Fistule artérioveineuse
- Formation d'un pseudo-anévrisme

- Hématome/hémorragie
- Infection
- Infection/formation d'un abcès au site d'accès
- Insuffisance rénale
- Ischémie nécessitant une intervention (pontage ou amputation de l'orteil, du pied ou de la jambe)
- Malapposition de l'endoprothèse
- Migration de l'endoprothèse
- Perforation ou rupture du vaisseau
- Réaction allergique au nitinol
- Réaction allergique au traitement anticoagulant et/ou antithrombotique ou au produit de contraste
- Réactions d'hypersensibilité
- Resténose de l'artère prothésée
- Rupture artérielle
- Rupture d'une maille de l'endoprothèse
- Thrombose artérielle

Bien que des effets systémiques ne soient pas anticipés, consulter le Physicians' Desk Reference pour des renseignements supplémentaires sur les événements indésirables possibles observés avec le paclitaxel.

Des événements indésirables possibles qui n'y sont pas décrits peuvent s'appliquer uniquement au revêtement médicamenteux de paclitaxel et comprennent :

- Alopécie
- Altérations des enzymes hépatiques
- Anémie
- Changements histologiques dans la paroi vasculaire, dont inflammation, lésion cellulaire ou nécrose
- Dyscrasie hématologique (dont leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie)
- Myalgie/arthralgie
- Myélosuppression
- Neuropathie périphérique
- Réaction allergique/immunologique au revêtement médicamenteux
- Symptômes gastro-intestinaux
- Transfusion de produits sanguins

SCHÉMA ANTIPLAQUETTAIRE AVANT ET APRÈS -L'INTERVENTION

Dans le cadre de l'essai clinique à répartition aléatoire portant sur l'endoprothèse Zilver PTX, le traitement antiplaquettaire recommandé était le clopidogrel ou la ticlopidine, entrepris au moins 24 heures avant l'intervention, ou une dose de charge au cours de l'intervention. La dose de charge la plus courante était de 300 mg de clopidogrel ou de 200 mg de ticlopidine. On recommandait que le patient soit maintenu sous traitement par clopidogrel ou ticlopidine pendant 60 jours après l'intervention, en association avec de l'aspirine indéfiniment. À leur sortie de l'hôpital, presque tous les patients prenaient de l'aspirine (dose variant entre 81 et 325 mg) et du clopidogrel (la dose la plus courante étant de 75 mg) ou de la ticlopidine (la dose la plus courante étant de 200 mg, deux fois par jour) et environ 90 % des patients ont continué à prendre de l'aspirine pendant une période variant entre 1 mois et 2 ans. L'usage de clopidogrel ou de ticlopidine était moins élevé, environ 90 % des patients étant toujours sous traitement après 1 mois, 70 % après 3 mois et 60 % après 2 ans.

On recommande que les patients prennent de l'aspirine ainsi que du clopidogrel ou de la ticlopidine tous les jours. L'aspirine devrait être administrée indéfiniment. La durée optimale du traitement antiplaquettaire, spécifiquement le clopidogrel ou la ticlopidine, n'est pas connue; les schémas recommandés et utilisés dans le cadre de l'étude clinique sont décrits dans le paragraphe précédent. Une thrombose de l'endoprothèse peut toujours se produire malgré un traitement continu.

Si, avant l'intervention périphérique, une intervention chirurgicale ou dentaire nécessitant un arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire est prévue, le médecin traitant et le patient doivent déterminer si une ELPA, et le traitement antiplaquettaire associé recommandé, constitue l'option de traitement appropriée. À la suite de l'intervention périphérique, si une intervention chirurgicale ou dentaire nécessitant la suspension du traitement antiplaquettaire est recommandée, les risques et les avantages liés à l'intervention doivent être évalués en regard du risque potentiel associé à l'arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT

Mode d'action

Le mécanisme par lequel l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX influence la production néo-intimale n'a pas été complètement élucidé. On sait que le paclitaxel se fixe aux microtubules et inhibe leur désassemblage moléculaire en tubuline, ce qui a pour effet d'arrêter la mitose. Cette action pourrait empêcher la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses qui se produisent au cours du processus de resténose dans les artères. Plusieurs études sur des modèles animaux ont montré que l'application locale de paclitaxel diminue la resténose en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses et l'hyperplasie néo-intimale.

Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques sont décrites dans la section intitulée **RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE RECHERCHE CLINIQUE** du présent mode d'emploi.

Interactions médicamenteuses

Étant donné que lors des essais cliniques, la concentration systémique du paclitaxel après la mise en place de l'endoprothèse était très faible et que le médicament était rapidement éliminé (C_{max} < 10 ng/ml; < 1 ng/ml après 8 heures), il est peu probable que les interactions possibles du paclitaxel avec des médicaments administrés en concomitance soient détectables. Le métabolisme du paclitaxel est catalysé par CYP2C8 et CYP3A4, qui sont des isoenzymes du cytochrome P450. Des études formelles d'interactions médicamenteuses n'ont pas été réalisées sur l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX. En l'absence d'études cliniques formelles sur les interactions médicamenteuses, il faut user de prudence lors de l'administration du paclitaxel en concomitance avec des substrats ou des inhibiteurs connus des isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450.

Cancérogénicité, génotoxicité et toxicologie de la reproduction

Des tests formels de la cancérogénicité à long terme du paclitaxel sur des animaux n'ont pas été réalisés. Le mode d'action du paclitaxel consiste en la stabilisation des microtubules et en l'inhibition subséquente de la prolifération cellulaire. Une des conséquences est la perte potentielle de chromosomes complets par des interactions avec les microtubules du fuseau au cours de la division cellulaire. Pour cette raison, le paclitaxel est associé à un risque de perturbation chromosomique et est donc classé comme aneugène. On ne sait pas si le paclitaxel a un effet direct distinct sur l'ADN et la production de bris ou de fragments de brins d'ADN. Des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* sur des micronoyaux, qui permettent de détecter les fragments d'ADN, ont montré que le paclitaxel avait un potentiel génotoxique dépendant de la dose, alors que des essais *in vitro* de mutation génétique (test de mutation bactérienne inverse et d'aberration chromosomique) n'ont révélé aucun signe de génotoxicité. *In vivo,* aucun effet génotoxique n'a été observé à une dose de 1 mg/kg; toutefois, des effets ont été observés à 50 mg/kg[1]. Une dose de 50 mg/kg est environ 1 000 fois supérieure à la quantité totale de paclitaxel de 3 mg (ajustée pour un adulte de 70 kg) que pourrait libérer le nombre maximal d'endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX recommandé pour un patient. En outre, la quantité totale de paclitaxel contenue dans le nombre maximal d'endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX recommandé libère une quantité totale qui est 20 fois inférieure à la dose pour laquelle on n'a rapporté aucun effet génotoxique observé sur des animaux (1 mg/kg). La toxicité *in vivo* du paclitaxel pour la reproduction a préalablement été évaluée dans des lapins et des rats. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé chez les lapins, une diminution de la fertilité a été observée à une dose de paclitaxel de 1 mg/kg chez les rats[2]. Cette dose quotidienne est environ 60 fois supérieure à la quantité totale de paclitaxel de 1 112 µg contenue

dans la plus grande endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX utilisée seule (quantité ajustée pour un adulte de 70 kg).

[1]Tinwell H and Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis* 1994;15(8):1499-1501.
[2]Physicians' Desk Reference, 52nd edition, *Medical Economics Company Inc.*, 1998, pp 762-766.

UTILISATION DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

Grossesse et allaitement

Grossesse catégorie C : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation du paclitaxel ou de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX chez des femmes enceintes. L'utilisation de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est contre-indiquée chez les femmes qui sont enceintes, qui allaitent ou qui prévoient tomber enceintes au cours des 5 prochaines années. On ne sait pas si le paclitaxel est excrété dans le lait humain, et il existe un risque de réaction indésirable associé à l'allaitement d'un nouveau-né exposé au paclitaxel.

Sexe

Les études cliniques portant sur l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX ne comprenaient pas une analyse formelle des différences d'innocuité et d'efficacité entre les patients masculins et les patientes féminines.

Ethnicité

Les études cliniques portant sur l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients pour évaluer les différences d'innocuité et d'efficacité dues à l'ethnicité, que ce soit par catégorie individuelle ou par groupes de Blancs et de Non-Blancs.

Utilisation pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX chez des patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Utilisation gériatrique

Les études cliniques portant sur l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX ne comportaient pas de limite d'âge supérieure. Dans le cadre de l'étude pivot, il y avait 148 patients âgés de 65 ans ou plus dans le groupe principal de traitement par l'endoprothèse Zilver PTX, alors qu'il y en avait 511 dans l'étude à un seul groupe. L'étude pivot comptait 25 patients âgés de 80 ans ou plus dans le groupe principal de traitement par l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX, alors qu'il y en avait 71 dans l'étude à un seul groupe. Les études cliniques portant sur l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX ne comprenaient pas une analyse formelle des différences d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés de moins de 65 ans et ceux âgés de plus de 65 ans.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE RECHERCHE CLINIQUE

L'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX a fait l'objet d'une étude clinique multicentrique à répartition aléatoire (IDE no G030251), d'une étude clinique multicentrique à un seul groupe et d'une étude clinique multicentrique à répartition aléatoire complémentaire visant à confirmer la déployabilité et l'innocuité des endoprothèses d'une longueur de 100 mm et de 120 mm. Les résultats, décrits ci-dessous, de l'étude d'exemption des dispositifs de recherche (Investigational Device Exemption, IDE) à répartition aléatoire confirment l'innocuité et l'efficacité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX. En particulier, le taux de survie sans événements du groupe de traitement par l'endoprothèse Zilver PTX était non inférieur (c.-à-d. équivalent ou supérieur) à celui du groupe témoin traité par ATP. De plus, le taux de survie sans événements du groupe de traitement par l'endoprothèse Zilver PTX était significativement supérieur à celui du groupe traité par ATP, ce qui indique que la pose d'une endoprothèse primaire à l'aide de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est associée à un taux d'EIG inférieur à celui de la norme de soins actuelle consistant à pratiquer une ATP avec pose d'une endoprothèse provisoire. Le taux de perméabilité primaire (la perméabilité étant définie comme étant un rapport de pic de vélocité systolique mesuré par échographie Doppler inférieur à 2,0, ce qui indique une sténose d'un

diamètre inférieur à 50 %) pour l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX était significativement supérieur au taux de perméabilité primaire pour l'ATP, ce qui montre que la pose d'une endoprothèse primaire à l'aide de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est significativement plus efficace que l'ATP. En outre, l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX a montré une efficacité supérieure à l'endoprothèse Zilver nue dans le cadre d'une comparaison aléatoire dans des lésions présentant un échec aigu de l'ATP. Les résultats de l'étude clinique à un seul groupe fournissent des données supplémentaires montrant l'innocuité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX au sein d'une population élargie de patients comprenant des cas de lésions plus complexes. Les résultats de l'étude clinique complémentaire sur les endoprothèses de 100 mm et de 120 mm ont confirmé l'innocuité et la déployabilité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX.

ÉTUDE CLINIQUE À RÉPARTITION ALÉATOIRE

Objectif principal

L'objectif principal de l'étude à répartition aléatoire portant sur l'endoprothèse Zilver PTX était de montrer l'innocuité et l'efficacité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX comparativement à l'angioplastie percutanée par ballonnet (ATP) dans le traitement de lésions *de novo* ou resténosiques de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou. Les patients du groupe témoin traités par ATP comprenaient ceux ayant subi une ATP optimale ou une ATP sous-optimale (ayant échoué) et ayant été soumis à une répartition aléatoire secondaire pour recevoir soit une endoprothèse Zilver PTX ou une endoprothèse Zilver nue.

Vue d'ensemble de l'étude

L'étude à répartition aléatoire portant sur l'endoprothèse Zilver PTX était une étude prospective, contrôlée, multicentrique et multinationale visant à recruter des patients des États-Unis, du Japon et de l'Allemagne présentant des lésions natives *de novo* ou resténosiques de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou. Les patients ont été répartis de façon aléatoire, à un rapport de 1:1, pour recevoir l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX (groupe de traitement) ou une ATP (groupe témoin). Étant donné qu'une angioplastie par ballonnet risque de ne pas fonctionner en traitement d'urgence, la conception de l'essai exigeait que la pose d'une endoprothèse provisoire soit réalisée immédiatement après l'échec d'une angioplastie par ballonnet dans les cas d'échec aigu de l'ATP. Par conséquent, les patients ayant subi une ATP sous-optimale (ayant échoué) ont été soumis à une répartition aléatoire secondaire (1:1) pour recevoir soit une endoprothèse Zilver PTX ou une endoprothèse Zilver nue (**Figure 2**). Cette répartition aléatoire secondaire permet l'évaluation de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX comparativement à une endoprothèse métallique nue.

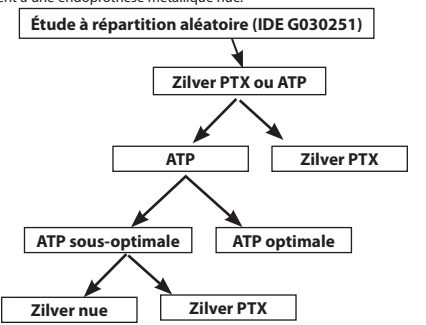


Figure 2. Inscription des patients

Cette étude visait à évaluer les hypothèses primaires concernant l'innocuité et l'efficacité en ce qui a trait au groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX comparativement au groupe témoin traité par ATP. En particulier, l'hypothèse primaire concernant l'innocuité était la survie sans événements (définie comme étant l'absence d'événements indésirables graves, tels que déterminés par le comité des événements cliniques [CEC], de décès, de revascularisation de la lésion ciblée, d'ischémie du membre cible nécessitant une intervention chirurgicale ou la réparation chirurgicale du vaisseau cible, et l'absence de détérioration selon la classification de Rutherford de 2 classes ou jusqu'à la classe 5 ou 6) à 12 mois. L'hypothèse primaire concernant l'efficacité était la perméabilité primaire supérieure à 12 mois pour le traitement par endoprothèse Zilver PTX comparativement au groupe témoin traité par ATP. Les analyses secondaires comprenaient l'évaluation de l'efficacité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX comparativement à une endoprothèse métallique nue.

Les sujets admissibles à l'inscription à l'étude présentaient des lésions athéroscléreuses sténosiques ou obstructives simples ou bilatérales (d'une longueur inférieure ou égale à 14 cm) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence du vaisseau compris entre 4 et 9 mm et une classification de Rutherford comprise entre 2 et 6. Cinquante-cinq (55) établissements ont procédé à l'inscription de 479 patients, dont 238 dans le groupe témoin traité par ATP et 241 dans le groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX. Cinq patients du groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX ont été inscrits à titre de cas vivants (c.-à-d. sans répartition aléatoire); ils sont inclus dans les analyses de la population ayant suivi le traitement mais non dans les analyses des sujets retenus au départ ou de la population traitée selon le protocole. L'échec aigu de l'ATP était fréquent et s'est produit chez 120 patients du groupe témoin; ces patients ont été soumis à une seconde répartition aléatoire pour subir une pose d'endoprothèse provisoire soit à l'aide de l'endoprothèse à libération de principe actif Zilver PTX ou d'une endoprothèse Zilver nue.

Le suivi comprenait l'évaluation clinique et une échographie avant la sortie de l'hôpital, à 6 mois, à 12 mois, puis chaque année par la suite. En outre, des radiographies étaient requises avant la sortie de l'hôpital ainsi qu'à 1 an, à 3 ans et à 5 ans afin d'évaluer l'intégrité de l'endoprothèse. Un appel téléphonique était planifié à 1, 3, 9 et 18 mois. Des sous-groupes de patients ont fait l'objet d'une sous-étude pharmacocinétique et d'une sous-étude par échographie intravasculaire/angiographie.

L'étude était supervisée par un comité de surveillance des données et de la sécurité (CSDS) indépendant composé de médecins et d'un biostatisticien. Un CEC indépendant a déterminé les événements indésirables graves, y compris tous les décès de patients, et des laboratoires centraux indépendants ont fourni une analyse d'imagerie uniformément définie.

Données démographiques

Les caractéristiques des patients, les données angiographiques, la localisation des lésions et les caractéristiques des lésions au départ étaient généralement semblables entre les patients du groupe témoin traité par ATP et ceux du groupe de traitement par endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX, ce dernier groupe présentant une plus grande fréquence d'antécédents d'hypertension ainsi qu'une sténose de la voie d'admission et une calcification plus importantes (**Tableaux 3 – 7**).

Tableau 3. Données démographiques

Données démographiques	Groupe témoin	Groupe de traitement[3]	Diff. (IC à 95 %)[1]	Valeur *P*[2]
Âge (années)	67,7 ± 10,6 (238) (28 – ≥ 90)	67,9 ± 9,6 (236) (39 – 87)	-0,1 (-2,0, 1,7)	0,88
Sexe				
Hommes	63,9 % (152/238)	65,7 % (155/236)	-1,8 (-10,4, 6,8)	0,70
Femmes	36,1 % (86/238)	34,3 % (81/236)	1,8 (-6,8, 10,4)	

Données démographiques	Groupe témoin	Groupe de traitement[3]	Diff. (IC à 95 %)[1]	Valeur *P*[2]
Ethnicité				
Asiatiques	14,1 % (29/206)	11,9 % (25/210)	2,2 (-4,3, 8,6)	0,81
Noirs/Afro-Américains	11,2 % (23/206)	11,9 % (25/210)	-0,7 (-6,9, 5,4)	
Hispaniques/Latino-Américains	5,3 % (11/206)	7,1 % (15/210)	-1,8 (-6,5, 2,8)	
Blancs	69,4 % (143/206)	69,0 % (145/210)	0,4 (-8,5, 9,2)	
Taille (po)	66,4 ± 4,4 (238)	66,7 ± 3,6 (236)	-0,2 (-1,0, 0,5)	0,55
Poids (lb)	178,5 ± 44,3 (238)	180,4 ± 40,0 (236)	-1,9 (-9,5, 5,8)	0,62
Indice de masse corporelle	28,2 ± 5,6 (238)	28,4 ± 5,3 (236)	-0,2 (-1,2, 0,8)	0,71

[1] L'intervalle de confiance est la différence des moyennes pour les variables continues et la différence des pourcentages pour les variables nominales.
[2] Les valeurs *P* sont fondées sur le test *t* pour les variables continues et sur la méthode exacte de Fisher pour les variables nominales.

[3] Cinq patients traités comme étant des cas vivants n'ont pas été inclus

Tableau 4. Antécédents médicaux

Situation	Groupe témoin	Groupe de traitement[4]	Diff. (IC à 95 %)[1]	Valeur *P*[2]
Diabète	42,0 % (100/238)	49,6 % (117/236)	-7,6 (-16,5, 1,4)	0,11
Type de diabète				
Type I	13,0 % (13/100)	16,2 % (19/117)	-3,2 (-12,6, 6,2)	0,56
Type II	87,0 % (87/100)	83,8 % (98/117)	3,2 (-6,2, 12,6)	
Hypercholestérolémie	69,7 % (166/238)	76,3 % (180/236)	-6,5 (-14,5, 1,5)	0,12
Hypertension	81,5 % (194/238)	89,0 % (210/236)	-7,5 (-13,8, -1,1)	0,02*
Pathologie de la carotide	20,2 % (48/238)	18,2 % (43/236)	2,0 (-5,1, 9,0)	0,64
Maladie rénale	10,5 % (25/238)	10,2 % (24/236)	0,3 (-5,2, 5,8)	> 0,99
Maladie pulmonaire	16,0 % (38/238)	19,1 % (45/236)	-3,1 (-9,9, 3,7)	0,39
Insuffisance cardiaque congestive	10,5 % (25/238)	11,9 % (28/236)	-1,4 (-7,0, 4,3)	0,66
Arythmie cardiaque précédente	13,0 % (31/238)	10,6 % (25/236)	2,4 (-3,4, 8,2)	0,47
IM précédent	17,2 % (41/238)	21,2 % (50/236)	-4,0 (-11,0, 3,1)	0,29
Consommation de tabac				
Pas d'antécédents de tabagisme	15,5 % (37/238)	13,6 % (32/236)	2,0 (-4,4, 8,3)	0,70
A cessé de fumer	51,7 % (123/238)	55,5 % (131/236)	-3,8 (-12,8, 5,1)	
Tabagisme actif	32,4 % (77/238)	30,9 % (73/236)	1,4 (-7,0, 9,8)	
Inconnue	0,4 % (1/238)	0,0 % (0/236)	0,4 (S.O.)	
Perte tissulaire existante[3]	8,4 % (20/238)	9,4 % (22/235)	-1,0 (-6,1, 4,2)	0,74

Situation	Groupe témoin	Groupe de traitement[4]	Diff. (IC à 95 %)[1]	Valeur *P*[2]
Classification de Rutherford			S.O.	0,59
Classe 1	0,8 % (2/236)	0,8 % (2/236)		
Classe 2	46,2 % (109/236)	52,5 % (124/236)		
Classe 3	44,5 % (105/236)	37,7 % (89/236)		
Classe 4	4,7 % (11/236)	5,9 % (14/236)		
Classe 5	3,4 % (8/236)	3,0 % (7/236)		
Classe 6	0,4 % (1/236)	0,0 % (0/236)		
Prend actuellement des médicaments	99,2 % (236/238)	99,6 % (235/236)	-0,4 (-1,8, 1,0)	> 0,99

[1] L'intervalle de confiance est la différence des moyennes pour les variables continues et la différence des pourcentages pour les variables nominales.
[2] Les valeurs *P* sont fondées sur le test *t* pour les variables continues et sur la méthode exacte de Fisher pour les variables nominales.
[3] La perte tissulaire comprend les amputations, la gangrène et les ulcères ischémiques.
[4] Cinq patients traités comme étant des cas vivants n'ont pas été inclus

***** Statistiquement significatif

Tableau 5. Données angiographiques au départ (rapportées par le laboratoire central)

Données angiographiques au départ	Groupe témoin	Groupe de traitement	Diff. (IC à 95 %)[1]	Valeur *P*[2]
Longueur de la lésion, segment sténosé (mm)[3]	53,2 ± 40,3 (248) (5,8 – 220,3)	54,6 ± 40,7 (242) (5,9 – 262,3)	-1,3 (-8,5, 5,9)	0,71
Longueur de la lésion (mm) de tissu normal à tissu normal[4]	63,2 ± 40,5 (251) (2,0 – 140,0)	66,4 ± 38,9 (246) (5,5 – 140,0)	-3,2 (-10,2, 3,8)	0,36
DRV proximal (mm)	5,0 ± 1,0 (249) (2,7 – 8,1)	5,1 ± 0,9 (242) (2,5 – 7,9)	-0,05 (-0,2, 0,1)	0,58
DRV distal (mm)	5,0 ± 1,0 (249) (2,9 – 10,4)	5,0 ± 1,0 (242) (2,9 – 8,0)	-0,01 (-0,2, 0,2)	0,95
DML dans la lésion (mm)	1,1 ± 0,9 (249) (0,0 – 4,1)	1,0 ± 0,9 (242) (0,0 – 3,1)	0,1 (-0,1, 0,2)	0,38
Diamètre de la sténose en pourcentage (%)	78,4 ± 17,1 (249) (31,5 – 100,0)	79,8 ± 17,0 (242) (47,1 – 100,0)	-1,3 (-4,4, 1,7)	0,38

[1] L'intervalle de confiance est la différence des moyennes pour les variables continues et la différence des pourcentages pour les variables nominales.
[2] Les valeurs *P* sont fondées sur le test *t* pour les variables continues et sur la méthode exacte de Fisher pour les variables nominales.
[3] Région présentant une sténose d'un diamètre supérieur à 20 %.
[4] Longueur de la lésion touchée rapportée par le centre.

Tableau 6. Emplacement de la lésion

Vaisseau[1]	Groupe témoin	Groupe de traitement	Diff. (IC à 95 %)[2]	Valeur *P*[3]
AFS proximale gauche	10,8 % (27/251)	8,9 % (22/247)	2,9 (-4,3, 10,1)	0,63
AFS proximale droite	12,0 % (30/251)	10,9 % (27/247)		
AFS proximale/AFS distale gauche	3,6 % (9/251)	5,7 % (14/247)	-2,1 (-6,7, 2,5)	
AFS proximale/AFS distale droite	2,8 % (7/251)	2,8 % (7/247)		
AFS distale gauche	34,7 % (87/251)	30,4 % (75/247)	-1,0 (-9,5, 7,4)	
AFS distale droite	28,7 % (72/251)	34,0 % (84/247)		
AFS distale/artère poplitée gauche	0,4 % (1/251)	0,8 % (2/247)	-1,3 (-4,3, 1,8)	
AFS distale/artère poplitée droite	2,0 % (5/251)	2,8 % (7/247)		
Artère poplitée gauche	2,0 % (5/251)	0,8 % (2/247)	1,5 (-2,1, 5,1)	
Artère poplitée droite	3,2 % (8/251)	2,8 % (7/247)		

[1] Des lésions bilatérales ont été traitées chez 13 patients du groupe témoin et 11 patients du groupe de traitement.
[2] L'intervalle de confiance est la différence des moyennes pour les variables continues et la différence des pourcentages pour les variables nominales.
[3] Les valeurs *P* sont fondées sur le test *t* pour les variables continues et sur la méthode exacte de Fisher pour les variables nominales.

Tableau 7. Caractéristiques des lésions

Caractéristiques		Groupe témoin	Groupe de traitement	Diff. (IC à 95 %)[2]	Valeur P[3]
Classe de lésion (TASC)[1]	A	36,0 % (86/239)	29,4 % (69/235)	6,6 (-1,8, 15,04)	0,07
	B	25,9 % (62/239)	22,6 % (53/235)	3,4 (-4,3, 11,1)	
	C	31,0 % (74/239)	42,6 % (100/235)	-11,6 (-20,2, -3,0)	
	D	7,1 % (17/239)	5,5 % (13/235)	1,6 (-2,8, 6,0)	
Accessibilité	Facilement accessible	100 % (215/215)	100 % (215/215)	0 (0, 0)	S.O.
	Tortuosité modérée	0,0 % (0/215)	0,0 % (0/215)	S.O.	
	Tortuosité excessive	0,0 % (0/215)	0,0 % (0/215)	S.O.	
Angulation de la lésion	Non angulée	95,2 % (237/249)	95,4 % (228/241)	-0,3 (-4,0, 3,5)	> 0,99
	Modérée	4,8 % (12/249)	4,6 % (11/241)	0,3 (-3,5, 4,0)	
Calcification	Aucune	4,8 % (12/249)	1,7 % (4/241)	3,2 (0,05, 6,3)	< 0,01*
	Légère	38,2 % (95/249)	25,7 % (62/241)	12,4 (4,3, 20,6)	
	Modérée	22,1 % (55/249)	35,3 % (85/241)	-13,2 (-21,1, -5,3)	
	Importante	34,9 % (87/249)	37,3 % (90/241)	-2,4 (-10,9, 6,1)	
Autre sténose dans l'artère	Aucune	51,4 % (111/216)	51,7 % (107/207)	-0,3 (-9,8, 9,2)	0,71
	≤ 50 %	34,3 % (74/216)	31,4 % (65/207)	2,9 (-6,1, 11,8)	
	> 50 %	14,4 % (31/216)	16,9 % (35/207)	-2,6 (-9,5, 4,4)	
Sténose de la voie d'admission	Aucune	41,6 % (96/231)	37,1 % (76/205)	4,5 (-4,7, 13,7)	0,03*
	≤ 50 %	45,5 % (105/231)	40,5 % (83/205)	5,0 (-4,3, 14,3)	
	> 50 %	13,0 % (30/231)	22,4 % (46/205)	-9,5 (-16,6, -2,3)	
Vaisseaux d'écoulement perméables	0	17,3 % (26/150)	14,8 % (22/149)	2,6 (-5,8, 10,9)	0,47
	1	52,7 % (79/150)	47,7 % (71/149)	5,0 (-6,3, 16,3)	
	2	21,3 % (32/150)	22,8 % (34/149)	-1,5 (-10,9, 7,9)	
	3	8,0 % (12/150)	14,1 % (21/149)	-6,1 (-13,2, 1,0)	
Ulcération		19,0 % (47/248)	16,7 % (40/240)	2,3 (-4,5, 9,1)	0,55
Occlusion totale		27,4 % (68/248)	32,8 % (79/241)	-5,4 (-13,5, 2,8)	0,20

[1] La catégorie des lésions selon la classification TASC a été déterminée par le centre et n'a pas été évaluée par le laboratoire central.
[2] L'intervalle de confiance est la différence des moyennes pour les variables continues et la différence des pourcentages pour les variables nominales.
[3] Les valeurs *P* sont fondées sur le test *t* pour les variables continues et sur la méthode exacte de Fisher pour les variables nominales.

* Statistiquement significatif.

Résultats

La disponibilité des patients pour le suivi de l'étude après 24 mois est résumée au **Tableau 8**.

Tableau 8. Données cliniques et d'imagerie de suivi

Suivi	Patients admissibles au suivi [1]	Pourcentage de données disponibles			Événements survenant avant la visite suivante			
		Suivi clinique[2]	Suivi radiographique par le laboratoire central	Suivi échographique par le laboratoire central[3]	Décès	Retrait	Suivi impossible	Autre critère d'évaluation[4]
Groupe témoin traité par ATP								
Procédure	238	100,0 % (238/238)	97,5 % (117/120)[5]	86,6 % (206/238)	2	3	0	1
À 6 mois	232	94,0 % (218/232)	76,5 % (13/17)[5,6]	80,6 % (187/232)	2	4	2	2
À 12 mois	222	97,3 % (216/222)	76,0 % (114/150)[5]	83,3 % (185/222)	4	5	0	3
À 2 ans	210	83,3 % (175/210)	s.o.	66,7 % (84/126)	s.o.			
Groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX								
Procédure	236[7]	100,0 % (236/236)	96,2 % (227/236)	89,4 % (211/236)	0	1	1	0
À 6 mois	234	94,0 % (220/234)	86,2 % (25/29)[6]	80,3 % (188/234)	9	4	4	0
À 12 mois	217	97,7 % (212/217)	84,3 % (183/217)	87,1 % (189/217)	9	4	3	3
À 2 ans	198	83,8 % (166/198)	s.o.	51,0 % (101/198)	s.o.			

[1] Admissibles pour le suivi = admissibilité antérieure pour le suivi – (décès antérieurs + retraits + suivis impossibles).
[2] Comprend les cas pour lesquels au moins un des documents suivants a été déposé : formulaire clinique, formulaire de décès, formulaire de retrait ou formulaire de suivi impossible.
[3] Comprend uniquement les analyses échographiques jugées diagnostiques par le laboratoire central.
[4] Parmi les patients ayant atteint un « autre critère d'évaluation », 2 patients ont reçu une endoprothèse qui ne fait pas l'objet de l'étude au cours d'une nouvelle intervention et 1 patient est déménagé mais ne s'est pas officiellement retiré de l'essai.
[5] Seuls les patients ayant subi la pose d'une endoprothèse (c.-à-d. échec aigu de l'ATP) étaient obligés de subir une radiographie de suivi.
[6] Seuls les 60 premiers patients inscrits étaient obligés de subir une radiographie de suivi à 6 mois.
[7] Cinq patients traités comme étant des cas vivants n'ont pas été inclus.

Innocuité

Le critère d'évaluation principal de l'innocuité, soit l'innocuité non inférieure de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX comparativement à l'ATP (comprenant la pose d'une endoprothèse [nue ou enduite de PTX] dans le groupe traité par ATP) a été atteint : le taux de survie sans événements à 12 mois était de 90,4 % pour le groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX et de 83,9 % dans le groupe témoin traité par ATP ($p < 0{,}01$[3]), comme l'illustrent la **Figure 3** et le **Tableau 9**. L'événement indésirable grave le plus fréquent était la RLC (**Tableau 10**), qui est survenue environ 70 % plus souvent dans le groupe traité par ATP que dans le groupe traité par endoprothèse Zilver PTX (16,3 % vs 9,6 %, respectivement; $p = 0{,}04$). Aucun décès de patient n'a été jugé selon le CEC comme étant lié au dispositif ou à l'intervention. La non-infériorité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX s'est maintenue jusqu'à 24 mois.

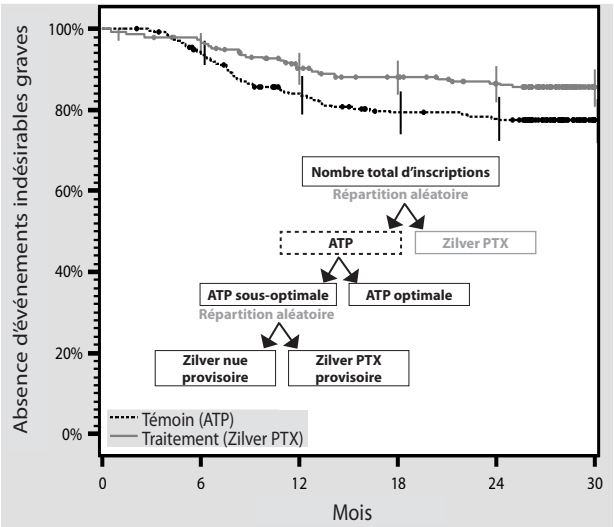


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans événements

[3] Ajustement en fonction de la multiplicité.

Tableau 9. Estimations de Kaplan-Meier de la survie sans événements à 0, 1, 6, 12 et 24 mois

Nombre de mois après l'intervention	Estimation de la survie sans événements		Erreur type		Échecs cumulés		Événements cumulés censurés		Nombre restant	
	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)
0	100,0 %	100,0 %	0,0 %	0,0 %	0	0	0	0	236	235
1	100,0 %	99,1 %	0,0 %	0,6 %	0	2	0	0	236	233
6	94,4 %	97,0 %	1,5 %	1,1 %	13	7	6	3	217	225
12	83,9 %	90,4 %	2,4 %	1,9 %	37	22	15	16	184	197
24	77,9 %	86,6 %	2,8 %	2,3 %	50	30	22	33	164	172

Tableau 10. Taux de chaque événement indésirable grave après 12 mois

Événement indésirable grave	Témoin (ATP)[1]	Traitement (Zilver PTX)[1]	Valeur *P*	Diff. (IC à 95 %)[3]
RLC médicale	16,3 % (36/221)[2]	9,6 % (21/219)	0,04	(0,5, 12,9)
Détérioration selon la classification de Rutherford de 2 classes ou jusqu'à la classe 5 ou 6	0,9 % (2/221)[2]	0,0 % (0/219)	0,49	-
Amputation	0,0 % (0/221)	0,5 % (1/219)	0,49	-

[1] Le dénominateur est le nombre de patients qui n'ont pas encore subi d'EIG après 12 mois plus le nombre de patients qui ont subi un EIG ou qui sont décédés avant 12 mois.
[2] Un patient a présenté une détérioration de la classe de Rutherford ainsi qu'une RLC et est inclus dans les deux catégories de ce tableau.
[3] L'intervalle de confiance est la différence des pourcentages.

Le **Tableau 11** présente un résumé des autres événements indésirables après 24 mois, à l'exclusion des événements indésirables graves, qui sont survenus dans le groupe témoin et dans le groupe de traitement. Aucun décès de patient n'a été jugé selon le CEC comme étant lié au dispositif à l'étude ou à l'intervention.

Tableau 11. Événements indésirables

Type d'événement	Témoin		Traitement	
	% (n) N = 236 patients	Événements	% (n) N = 235 patients[1]	Événements
Survenant dans les 12 mois suivant l'intervention à l'étude				
Décès	1,7 % (4)	4	3,4 % (8)	8
Événements indésirables graves				
RLC médicale	15,3 % (36)	36	8,9 % (21)	21
Détérioration selon la classification de Rutherford de 2 classes ou jusqu'à la classe 5 ou 6	0,8 % (2)	2	0,0 % (0)	0
Amputation	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Événements cardiovasculaires				
Ischémie cardiaque nécessitant une intervention	3,0 % (7)	7	3,8 % (9)	13
IM sans onde Q	0,4 % (1)	1	0,9 % (2)	2
Insuffisance cardiaque congestive	0,8 % (2)	2	3,0 % (7)	7
Hypertension réfractaire	0,4 % (1)	1	0,0 % (0)	0
Arythmie nécessitant une intervention ou un nouveau traitement	1,7 % (4)	5	3,4 % (8)	9
Autres événements cardiovasculaires	12,3 % (29)	41	7,7 % (18)	20
Événements pulmonaires				
Œdème pulmonaire nécessitant un traitement	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Ventilation d'une durée de plus de 24 heures	0,4 % (1)	1	1,3 % (3)	3
Pneumonie nécessitant des antibiotiques	2,1 % (5)	6	5,1 % (12)	14
Oxygène d'appoint à la sortie de l'hôpital (exclure si c'est en raison de l'altitude élevée)	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Ré-intubation	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
BPCO	1,7 % (4)	5	0,9 % (2)	4
Autres événements pulmonaires	3,0 % (7)	11	8,5 % (20)	28
Événements rénaux				
Infection urinaire nécessitant un traitement antibiotique	0,8 % (2)	3	2,6 % (6)	7
Augmentation du taux de créatinine sérique de plus de 30 % au-dessus de la valeur au départ entraînant une valeur persistante supérieure à 2 mg/dl	0,8 % (2)	2	0,0 % (0)	0
Autres événements rénaux	2,5 % (6)	8	4,3 % (10)	12

Type d'événement	Témoin		Traitement	
	% (n) N = 236 patients	Événements	% (n) N = 235 patients[1]	Événements
Événements gastro-intestinaux				
Autres événements gastro-intestinaux	3,8 % (9)	12	10,2 % (24)	30
Événements liés à la plaie				
Infection de la plaie/formation d'un abcès	1,3 % (3)	3	1,7 % (4)	5
Nécrose tissulaire nécessitant un débridement	1,3 % (3)	3	0,4 % (1)	1
Complication liée à la plaie nécessitant un retour en salle d'opération	1,7 % (4)	5	0,9 % (2)	3
Autres événements liés à la plaie	2,5 % (6)	6	0,9 % (2)	2
Événements vasculaires				
Intervention percutanée après l'intervention (par exemple, ATP et/ou endoprothèse) dans le vaisseau à l'étude	8,1 % (19)	22	5,5 % (13)	14
Intervention percutanée après l'intervention (par exemple, ATP et/ou endoprothèse) dans un autre vaisseau	16,9 % (40)	52	21,3 % (50)	62
Ischémie nécessitant une intervention chirurgicale (par exemple, pontage ou amputation) dans un autre vaisseau	2,5 % (6)	6	1,7 % (4)	4
Embolie en aval du vaisseau à l'étude traité	0,4 % (1)	1	0,9 % (2)	2
Embolie dans un autre vaisseau	0,0 % (0)	0	1,3 % (3)	3
Thrombose de la lésion à l'étude	0,8 % (2)	2	2,6 % (6)	6
Thrombose différente de la lésion à l'étude	0,0 % (0)	0	0,9 % (2)	2
Syndrome des orteils pourpres	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Anévrisme (autre)	0,0 % (0)	0	0,9 % (2)	2
Thrombose veineuse profonde	0,4 % (1)	1	0,9 % (2)	2
Hématome nécessitant une intervention au site d'accès	0,4 % (1)	1	0,4 % (1)	1
Embolie pulmonaire	0,4 % (1)	1	0,0 % (0)	0
Pseudo-anévrisme ou fistule AV dans le vaisseau à l'étude	0,8 % (2)	2	0,4 % (1)	1
Pseudo-anévrisme ou fistule AV dans un autre vaisseau	0,4 % (1)	1	0,4 % (1)	2
Spasme du vaisseau à l'étude	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Aggravation de la claudication/douleur au repos	6,8 % (16)	21	4,3 % (10)	12
Accident vasculaire cérébral	0,8 % (2)	2	0,4 % (1)	1
Réparation vasculaire/chirurgicale d'une lésion d'un autre vaisseau (autre qu'une amputation ou un pontage)	0,4 % (1)	1	0,9 % (2)	3
Transfusion après l'intervention	4,2 % (10)	15	5,5 % (13)	13
Autres événements vasculaires	16,5 % (39)	47	9,8 % (23)	29

Type d'événement	Témoin		Traitement	
	% (n) N = 236 patients	Événements	% (n) N = 235 patients[1]	Événements
Événements divers				
Réaction au médicament (y compris réaction au produit de contraste)	2,1 % (5)	5	3,8 % (9)	10
Réaction d'hypersensibilité/allergique	2,1 % (5)	5	2,1 % (5)	6
Autres événements divers	26,7 % (63)	120	28,1 % (66)	115
Survenant entre 12 et 24 mois après l'intervention à l'étude				
Décès	1,7 % (4)	4	4,3 % (10)	10
Événements indésirables graves				
RLC médicale	4,7 % (11)	11	3,4 % (8)	8
Détérioration selon la classification de Rutherford de 2 classes ou jusqu'à la classe 5 ou 6	1,7 % (4)	4	0,0 % (0)	0
Événements cardiovasculaires				
Ischémie cardiaque nécessitant une intervention	3,0 % (7)	7	3,4 % (8)	8
IM sans onde Q	0,8 % (2)	2	0,4 % (1)	1
Insuffisance cardiaque congestive	1,3 % (3)	4	1,3 % (3)	6
Hypertension réfractaire	0,4 % (1)	1	0,0 % (0)	0
Arythmie nécessitant une intervention ou un nouveau traitement	0,8 % (2)	2	1,7 % (4)	5
Autres événements cardiovasculaires	7,6 % (18)	30	3,8 % (9)	10
Événements pulmonaires				
Œdème pulmonaire nécessitant un traitement	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Pneumonie nécessitant des antibiotiques	1,3 % (3)	3	1,7 % (4)	4
Oxygène d'appoint à la sortie de l'hôpital (exclure si c'est en raison de l'altitude élevée)	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
BPCO	0,8 % (2)	2	0,0 % (0)	0
Épanchement pleural nécessitant un traitement	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	2
Autres événements pulmonaires	3,0 % (7)	7	3,4 % (8)	10
Événements rénaux				
Infection urinaire nécessitant un traitement antibiotique	0,8 % (2)	2	0,4 % (1)	1
Augmentation du taux de créatinine sérique de plus de 30 % au-dessus de la valeur au départ entraînant une valeur persistante supérieure à 2 mg/dl	0,8 % (2)	2	0,0 % (0)	0
Autres événements rénaux	1,7 % (4)	8	2,1 % (5)	5
Événements gastro-intestinaux				
Autres événements gastro-intestinaux	3,4 % (8)	9	2,6 % (6)	6
Événements liés à la plaie				
Infection de la plaie/formation d'un abcès	0,4 % (1)	2	1,3 % (3)	3
Complication liée à la plaie nécessitant un retour en salle d'opération	0,4 % (1)	1	0,0 % (0)	0
Autres événements liés à la plaie	0,0 % (0)	0	1,3 % (3)	3

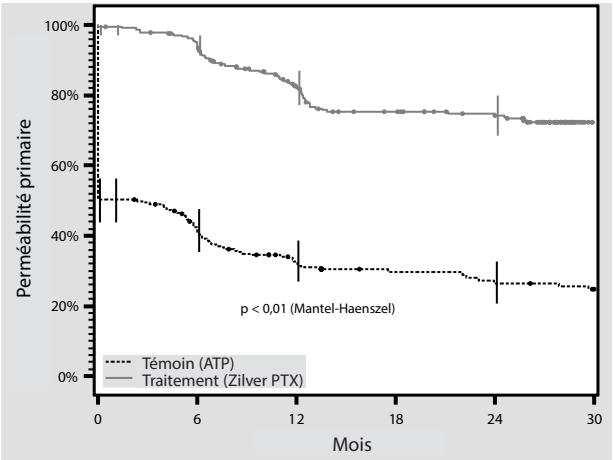
Type d'événement	Témoin		Traitement	
	% (n) N = 236 patients	Événements	% (n) N = 235 patients[1]	Événements
Événements vasculaires				
Intervention percutanée après l'intervention (par exemple, ATP et/ou endoprothèse) dans le vaisseau à l'étude	5,1 % (12)	14	3,8 % (9)	9
Intervention percutanée après l'intervention (par exemple, ATP et/ou endoprothèse) dans un autre vaisseau	5,9 % (14)	16	6,0 % (14)	16
Ischémie nécessitant une intervention chirurgicale (par exemple, pontage ou amputation) dans un autre vaisseau	0,8 % (2)	2	1,7 % (4)	4
Embolie en aval du vaisseau à l'étude traité	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Embolie dans un autre vaisseau	0,4 % (1)	1	0,0 % (0)	0
Thrombose de la lésion à l'étude	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Syndrome des orteils pourpres	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Thrombose veineuse profonde nécessitant un traitement chirurgical ou thrombolytique	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Aggravation de la claudication/douleur au repos	2,5 % (6)	6	3,4 % (8)	9
Accident vasculaire cérébral	1,7 % (4)	4	1,3 % (3)	3
Réparation vasculaire/chirurgicale d'une lésion du vaisseau à l'étude (autre qu'une amputation ou un pontage)	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	2
Réparation vasculaire/chirurgicale d'une lésion d'un autre vaisseau (autre qu'une amputation ou un pontage)	0,4 % (1)	1	0,0 % (0)	0
Transfusion après l'intervention	0,0 % (0)	0	1,7 % (4)	5
Autres événements vasculaires	4,7 % (11)	12	3,4 % (8)	10
Événements divers				
Réaction d'hypersensibilité/allergique	0,0 % (0)	0	0,4 % (1)	1
Autres événements divers	14,0 % (33)	44	15,7 % (37)	55

[1] Un patient n'a pas été traité à l'aide d'une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX et n'a donc pas été inclus dans cette analyse

Efficacité

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité, soit la perméabilité primaire supérieure (définie de façon conservatrice comme étant un rapport de PVS inférieur à 2,0) de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX comparativement à l'ATP, a été atteint ($p < 0,01$[4]) : le taux de perméabilité primaire à 12 mois était de 82,7 % pour le groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX et de 32,7 % dans le groupe témoin traité par ATP, comme l'illustrent la **Figure 4** et le **Tableau 12**. L'avantage de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX s'est maintenu jusqu'à 24 mois.

[4] Ajustement en fonction de la multiplicité



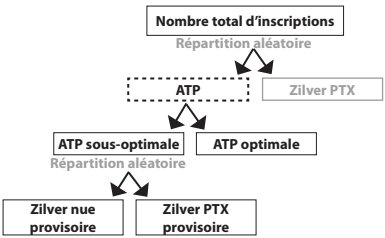


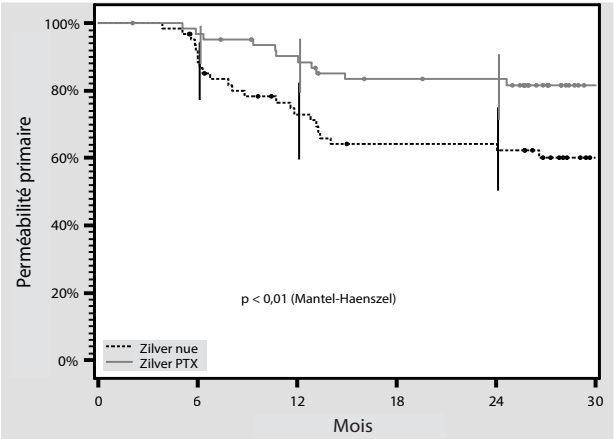
Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la perméabilité primaire

Tableau 12. Estimations de Kaplan-Meier de la perméabilité primaire à 0, 1, 6, 12 et 24 mois

Nombre de mois après l'intervention	Estimation de la perméabilité primaire		Erreur type		Échecs cumulés		Événements cumulés censurés		Nombre restant	
	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)	Témoin (ATP)	Traitement (Zilver PTX)
0	50,2 %	99,6 %	3,2 %	0,4 %	125	1	0	0	126	245
1	50,2 %	99,6 %	3,2 %	0,4 %	125	1	0	1	126	244
6	41,6 %	95,1 %	3,1 %	1,4 %	146	12	5	4	100	230
12	32,7 %	82,7 %	3,0 %	2,5 %	167	41	11	23	73	182
24	26,5 %	74,8 %	3,1 %	2,9 %	177	58	41	39	33	149

La comparaison des résultats des patients traités par endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX et de ceux des patients traités par endoprothèse métallique Zilver nue, utilisée dans une population de patients semblable (c.-à-d. les patients ayant subi un échec aigu de l'ATP) permet d'évaluer l'effet du médicament paclitaxel. Les patients des deux populations ont été sélectionnés de la même façon (et répartis aléatoirement), et les deux endoprothèses ont une plateforme d'endoprothèse identique. Par conséquent, cette comparaison donne une mesure directe de l'efficacité du revêtement médicamenteux PTX® de Cook sur l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX. Comme l'illustrent la **Figure 5** et le **Tableau 13**, une différence significative dans les résultats de perméabilité a été observée entre les groupes ($p < 0{,}01$[5]), le groupe traité par endoprothèse Zilver PTX montrant un taux de perméabilité primaire après 12 mois de 90,2 % comparativement à 72,9 % pour le groupe traité par endoprothèse Zilver nue. L'avantage de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX s'est maintenu jusqu'à 24 mois, le taux de perméabilité à 24 mois étant de 83,4 % dans le groupe traité par endoprothèse Zilver PTX comparativement à 64,1 % dans le groupe traité par endoprothèse Zilver nue.

[5] Ajustement en fonction de la multiplicité.



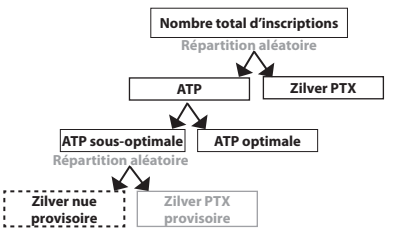


Figure 5. Courbe d'estimation de Kaplan-Meier de la perméabilité primaire pour l'endoprothèse Zilver nue provisoire par rapport à l'endoprothèse Zilver PTX provisoire (sujets retenus au départ)

Tableau 13. Estimations de Kaplan-Meier pour l'endoprothèse Zilver nue par rapport à l'endoprothèse Zilver PTX

Nombre de mois après l'intervention	Estimation de la perméabilité primaire		Erreur type		Échecs cumulés		Événements cumulés censurés		Nombre restant	
	Zilver nue	Zilver PTX	Zilver nue	Zilver PTX	Zilver nue	Zilver PTX	Zilver nue	Zilver PTX	Zilver nue	Zilver PTX
0	100,0 %	100,0 %	0,0 %	0,0 %	0	0	0	0	62	63
1	100,0 %	100,0 %	0,0 %	0,0 %	0	0	0	0	62	63
6	88,4 %	96,8 %	4,1 %	2,2 %	7	2	2	1	53	60
12	72,9 %	90,2 %	5,8 %	3,8 %	16	6	5	3	41	54
24	64,1 %	83,4 %	6,3 %	4,8 %	21	10	6	7	35	46

En résumé, le taux de perméabilité primaire après 12 mois était de 82,7 % dans le groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX et de 32,7 % dans le groupe témoin traité par ATP. L'effet des covariables, notamment le diabète, la longueur de la lésion et la présence de lésions obstructives/sténosées, n'était pas significativement différent entre le groupe traité par endoprothèse Zilver PTX et le groupe traité par ATP.

En conclusion, l'hypothèse primaire de l'étude concernant l'efficacité a été confirmée, le traitement par l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX étant significativement plus efficace que le traitement par ATP. En outre, les résultats des groupes de patients soumis à la répartition aléatoire secondaire ont montré que la pose de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est significativement plus efficace pour maintenir la perméabilité primaire que la pose de la même endoprothèse nue (non enduite), indiquant que le revêtement PTX® a un effet significatif et confirmant l'efficacité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX.

Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires comprennent le succès de l'intervention, la mesure basée sur le patient d'absence d'aggravation des symptômes d'ischémie (c.-à-d. avantage clinique soutenu), état clinique (c.-à-d. amélioration clinique définie comme étant une amélioration selon la classification de Rutherford de 1 classe et succès clinique défini comme étant une amélioration selon la classification de Rutherford de 2 classes) et état fonctionnel (mesuré à l'aide de l'ICB et du questionnaire sur la capacité de marche [Walking Impairment Questionnaire]).

Le succès de l'intervention (< 30 % de sténose résiduelle) était significativement supérieur ($p < 0,01$) dans le groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX (95,0 %; 229/241) comparativement au groupe témoin traité par ATP (57,7 %; 143/248), ce qui montre que l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est efficace pour établir une perméabilité aiguë.

L'avantage clinique soutenu (c.-à-d. absence d'aggravation des symptômes d'ischémie) a été évalué en termes d'absence, par rapport aux mesures basées sur le patient, d'aggravation de la claudication, de détérioration selon la classification de Rutherford, de perte tissulaire et d'autres symptômes indiquant la nécessité de procéder à une nouvelle intervention (par exemple, douleur au repos, ulcère, claudication persistante) et a été considéré comme étant une évaluation clinique des bienfaits pour le patient dans le cadre de cette étude, sans l'inclusion de critères d'évaluation de substitution. Dans cette évaluation, les patients du groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX ont obtenu un bienfait clinique soutenu supérieur comparativement aux patients du groupe témoin traité par ATP (86,9 % vs 75,4 % à 12 mois). De même, dans des sous-groupes du groupe témoin traité par ATP, les patients ayant reçu une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX provisoire ont obtenu un bienfait clinique soutenu supérieur comparativement aux patients ayant subi une ATP optimale (87,3 % vs 69,4 % à 12 mois) ou ayant reçu des endoprothèses Zilver nues provisoires (87,3 % vs 72,3 % à 12 mois).

Sous-études

Sous-étude pharmacocinétique

Un sous-groupe de 60 patients du groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX ont été inclus dans la sous-étude pharmacocinétique (PK) dans le but d'évaluer la libération systémique du paclitaxel. Chaque patient a été assigné à 3 points d'analyse sur un total possible de 11, à savoir après l'intervention (point 0), 20 min, 40 min et 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 et 12 heures. Les patients ont été séparés en deux groupes en fonction du nombre d'endoprothèses qui leur ont été implantées. Le nombre de patients et la quantité totale de paclitaxel pour chaque groupe sont présentés au **Tableau 14**.

Tableau 14. Groupes de la sous-étude pharmacocinétique

Nbre d'endoprothèses	Nbre de patients[1]	Nbre d'échantillons	Plage de dose de paclitaxel (µg)
1	42	125	312 - 864 (moyenne ± écart-type = 694 ± 200)
2	16	48	1 083 - 1 728 (moyenne ± écart-type = 1 398 ± 228)

[1] Deux patients n'ont pas été inclus dans l'analyse : les échantillons d'un patient ont été analysés après l'intervalle de stabilité connu et un patient a reçu trois endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX.

Une courbe paramétrique a été ajustée en fonction des données et la concentration plasmatique maximale de paclitaxel observée (C_{max}), le délai avant d'atteindre la concentration maximale (T_{max}), l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC), la demi-vie ($t_{1/2}$) et la clairance totale du paclitaxel (CL_{plasma}) ont été estimés, avec les intervalles de confiance à 95 % (**Tableau 15**). De plus, une courbe a été ajustée en fonction de résultats pharmacocinétiques préalablement rapportés, qui avaient été obtenus sur des animaux auxquels on avait implanté des endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX enduites d'une quantité totale de 876 µg de paclitaxel par animal; la C_{max}, le T_{max}, l'ASC, la $t_{1/2}$ et la CL_{plasma} ont été estimés.

Tableau 15. Paramètres pharmacocinétiques (avec intervalles de confiance à 95 %)

Paramètre	Une endoprothèse (n = 42)	Deux endoprothèses (n = 16)	Étude PK sur des animaux (n = 2)[1]
T_{max} (min)	20	22	20
C_{max} (ng/ml)	4,4 (4,2 – 4,6)	6,6 (6,3 - 6,9)	7,1
$ASC_{0\text{-dernière}}$ [2] (ng·h/ml)	6,5 (4,7 - 8,5)	14,0 (10,7 - 17,2)	12,8
$ASC_{0\text{-inf}}$ [3] (ng·h/ml)	6,5 (4,7 - 8,5)	14,9 (11,2 - 18,7)	12,8
$t_{1/2}$ (h)	2,4 (1,8 - 3,3)	7,0 (5,2 - 10,8)	1,6
CL_{plasma} (l/h)	107 (81,4 - 147,3)	93,3 (74,6 - 124,7)	68,5

[1] Les intervalles de confiance n'ont pas été calculés pour ce groupe en raison de la taille de l'échantillon de 2.
[2] ASC du temps zéro jusqu'au moment de la dernière concentration mesurée.
[3] ASC du temps zéro à l'infini.

Sous-étude par angiographie/échographie intravasculaire

L'échographie intravasculaire visait à confirmer l'absence d'anévrisme ou de malapposition de l'endoprothèse lié à l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX, conformément aux résultats préalables obtenus dans les études animales, alors que l'angiographie visait à confirmer la concordance de l'angiographie et de l'échographie Doppler dans l'évaluation de la perméabilité lors du suivi. Pour les 60 premiers patients inscrits à l'étude, une échographie intravasculaire était requise après la pose de l'endoprothèse et après 6 mois, pour les patients recevant une endoprothèse. Quatre-vingts (80) autres patients, 40 provenant du groupe témoin et 40 du groupe de traitement, ont été assignés à une sous-étude par angiographie/échographie intravasculaire. Les patients assignés à la sous-étude devaient subir une angiographie au suivi de 12 mois; les patients de la sous-étude assignés au groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX devaient également subir une échographie intravasculaire après la pose de l'endoprothèse et au suivi de 12 mois.

L'analyse angiographique comprend tous les patients ayant subi une angiographie et une échographie Doppler au suivi de 12 mois analysées par les laboratoires centraux. La concordance de l'angiographie et de l'échographie Doppler pour évaluer la perméabilité de la lésion a été analysée. Au suivi de 12 mois, environ 89 % des lésions analysées à la fois par angiographie et par échographie Doppler ont été jugées comme étant soit perméables ou non perméables selon les deux mesures; cette excellente concordance entre l'angiographie et l'échographie Doppler confirme la validité de l'échographie Doppler pour évaluer la perméabilité en l'absence d'une angiographie.

Les résultats de l'échographie intravasculaire montrent qu'aucun anévrisme ni malapposition de l'endoprothèse n'a été détecté lors des suivis de 6 mois et de 12 mois; le taux d'anévrisme et de malapposition de l'endoprothèse était faible immédiatement après la pose de l'endoprothèse (2,4 % : 2 anévrismes sur 85, 2 malappositions sur 84) et n'était associé à aucune séquelle clinique. En outre, les deux événements d'anévrisme et de malapposition de l'endoprothèse détectés immédiatement après la pose de l'endoprothèse étaient associés à un anévrisme préexistant visible à l'angiographie avant la mise en place de l'endoprothèse.

Intégrité de l'endoprothèse

L'intégrité de l'endoprothèse Zilver (autant l'endoprothèse Zilver PTX que l'endoprothèse métallique Zilver nue utilisée dans les interventions de pose d'endoprothèse de secours) a été évaluée avant la sortie de l'hôpital et après 12 mois par radiographie à haute résolution de l'endoprothèse visant à permettre de visualiser chaque maille de l'endoprothèse. Comme le montre le **Tableau 16**, aucune rupture d'endoprothèse n'a été détectée à la conclusion de l'intervention (0/528), alors que seulement quatre ruptures d'endoprothèse (4/457) ont été détectées après 12 mois, ce qui donne un taux de rupture d'endoprothèse après 12 mois de 0,9 %. Deux des quatre ruptures d'endoprothèse étaient de type I (maille simple) et deux étaient de type III (rupture de mailles multiples entraînant la transection complète de l'endoprothèse, sans déplacement des segments de l'endoprothèse). Les quatre patients ayant subi une rupture d'endoprothèse ont maintenu une perméabilité primaire et étaient toujours sans RLC au suivi de 12 mois, indiquant que les ruptures d'endoprothèse n'ont pas eu d'effet indésirable sur la sécurité des patients ou sur l'efficacité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX.

Tableau 16. Intégrité de l'endoprothèse avant la sortie de l'hôpital et après 12 mois

Point d'analyse	Endoprothèses visualisées par radiographie	Endoprothèses présentant une rupture	Taux de rupture de l'endoprothèse
Avant la sortie de l'hôpital	528	0	0 %
À 12 mois	457	4	0,9 %

Thrombose de l'endoprothèse

Après 24 mois, une thrombose de l'endoprothèse (ou fermeture abrupte de l'endoprothèse) a été signalée chez 3,6 % (2/56) des patients ayant reçu une endoprothèse Zilver nue (après pose d'une endoprothèse provisoire dans le groupe témoin traité par ATP) et chez 2,3 % (7/305) des patients ayant reçu une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX (dans le groupe de traitement par endoprothèse Zilver PTX et dans le groupe témoin traité par ATP après la pose de l'endoprothèse provisoire).

Résumé des résultats

Les hypothèses primaires d'innocuité et d'efficacité ont toutes deux été atteintes et l'étude est un succès. Les résultats indiquent que le traitement primaire par l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est aussi sinon plus sécuritaire que le traitement par ATP avec pose d'une endoprothèse provisoire ($p < 0,01$) et que l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX permet d'obtenir un taux de perméabilité primaire significativement supérieur comparativement à l'ATP ($p < 0,01$). De plus, la pose de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est significativement plus efficace ($p < 0,01$) pour maintenir la perméabilité primaire jusqu'à 12 mois que la pose d'une endoprothèse nue (non enduite).

ÉTUDE CLINIQUE À UN SEUL GROUPE

L'étude à un seul groupe portant sur l'endoprothèse Zilver PTX était une étude prospective ouverte multicentrique sans répartition aléatoire visant à recruter des patients d'Europe, du Canada et de la Corée présentant des lésions *de novo* ou resténosiques de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou. Tous les patients inscrits à l'étude ont été traités à l'aide de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX.

Vue d'ensemble de l'étude

Cette étude visait à quantifier l'innocuité et le rendement de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX. L'hypothèse primaire était que le taux de survie sans événements après 6 mois chez les patients recevant l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX était comparable à celui observé dans des études endovasculaires de populations de patients semblables précédemment publiées. De plus, cette étude visait à contribuer au regroupement de plus de 1 000 patients traités par endoprothèse Zilver PTX provenant de plusieurs études afin de fournir de vastes données cliniques et d'établir le taux d'événements indésirables potentiellement rares (liés au dispositif ou au médicament) avec une précision raisonnable.

Au total, 787 patients ont été inscrits dans 30 centres. Les critères d'inclusion à l'étude étaient semblables à ceux de l'étude à répartition aléatoire, sauf qu'il n'y avait aucune limite quant à la longueur de la lésion ou au nombre de lésions traitées par patient (jusqu'à 4 endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX pouvaient être utilisées par patient) et que l'inclusion de lésions présentant une resténose intra-endoprothèse était permise. Le calendrier de suivi de l'étude comprenait une évaluation clinique avant la sortie de l'hôpital ainsi qu'à 1, 6, 12 et 24 mois, et une échographie et des radiographies de l'endoprothèse avant la sortie de l'hôpital ainsi qu'à 6 et 12 mois. Un appel téléphonique était planifié à 3, 9 et 18 mois. Le suivi clinique a été offert à 740 patients à 12 mois et à 500 patients à 24 mois au moment de l'analyse des données.

Données démographiques

Les antécédents médicaux des patients comprenaient une incidence élevée de diabète (36 %, 285/787) d'hypercholestérolémie (58 %, 458/787), d'hypertension (80 %, 627/787) et de tabagisme antérieur ou actuel (80 %, 632/787). Au total, 1 722 endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX ont été implantées dans 900 lésions au cours de l'intervention de l'étude, plus de 60 % des patients ayant reçu au moins 2 endoprothèses. Les lésions traitées dans le cadre de cette étude avaient une longueur moyenne de 100 ± 82 mm : 25 % des lésions avaient une longueur supérieure à 14 cm (224/900), 38 % (345/900) étaient classées comme étant des occlusions complètes et 24 % (219/900) avaient été précédemment traitées, dont 130 lésions pour lesquelles la pose d'une endoprothèse avait déjà été réalisée. **REMARQUE** : Les lésions d'une longueur supérieure à 14 cm et les lésions pour lesquelles la pose d'une endoprothèse a déjà été réalisée n'entrent pas dans l'utilisation approuvée.

Résultats

Le taux de survie sans événements (SSE) à 6 mois pour les patients ayant reçu une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX était de 97,4 %, soit un taux supérieur au critère de rendement objectif défini de façon prospective, qui était un taux de SSE de 75 % ($p < 0,01$). Le taux de SSE était de 89,0 % à 12 mois et de 79,3 % à 24 mois. De même, l'absence de RLC était de 89,3 % à 12 mois et de 80,5 % à 24 mois.

Les résultats secondaires étaient également favorables. En particulier, la perméabilité primaire (définie de façon conservatrice comme étant un rapport de PVS inférieur à 2,0) était de 83,0 % à 12 mois alors que les mesures cliniques et d'état fonctionnel (c.-à-d. classification de Rutherford, ICB, scores de capacité de marche et scores de qualité de vie) se sont améliorées de façon significative entre l'évaluation avant l'intervention et l'évaluation à 12 mois. Une rupture de l'endoprothèse a été détectée dans 1,5 % des endoprothèses (22/1 432) à 12 mois.

Les résultats de l'étude à un seul groupe portant sur l'endoprothèse Zilver PTX constituent des données pertinentes confirmant l'innocuité de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX dans le traitement d'une maladie vasculaire symptomatique des artères fémoro-poplitées au-dessus du genou.

ANALYSE COMBINÉE DES ÉTUDES À RÉPARTITION ALÉATOIRE ET À UN SEUL GROUPE

Ensemble, les études à répartition aléatoire et à un seul groupe comprennent plus de 1 000 patients traités à l'aide de plus de 2 000 endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX.

L'intégrité des endoprothèses et le risque d'événements indésirables rares ont été évalués dans ce groupe combiné de patients ayant reçu des endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX comprenant des patients présentant de longues lésions traitées à l'aide d'endoprothèses se chevauchant. Le taux de survie sans événements à 12 mois était de 90,4 % dans le groupe primaire traité par endoprothèse Zilver PTX dans le cadre de l'étude à répartition aléatoire et de 89,0 % dans le cadre de l'étude à un seul groupe. La perméabilité primaire à 12 mois était également semblable dans les deux études, soit de 82,7 % dans le groupe primaire traité par endoprothèse Zilver PTX dans le cadre de l'étude à répartition aléatoire et de 83,0 % dans le cadre de l'étude à un seul groupe. Ces résultats semblables démontrent la nature complémentaire et de renforcement de ces deux études. Alors que l'étude à répartition aléatoire constituait l'étude pivot confirmant l'innocuité et l'efficacité et portait sur des lésions d'une longueur modérée, l'étude à un seul groupe a fourni des données cliniques supplémentaires confirmant l'innocuité dans une population élargie de patients.

En ce qui a trait à l'intégrité de l'endoprothèse, des radiographies à haute résolution ont montré que 98,6 % des endoprothèses étaient toujours exemptes de rupture à 12 mois (1 863/1 889), pour un taux de rupture d'endoprothèse de 1,4 % (**Tableau 17**).

Tableau 17 : Intégrité de l'endoprothèse à 12 mois

Nbre d'endoprothèses visualisées par radiographie	Nbre d'endoprothèses sans rupture	Nbre d'endoprothèses présentant une rupture	Taux d'intégrité de l'endoprothèse à 12 mois	Taux de rupture de l'endoprothèse à 12 mois
1 889	1 863	26*	98,6 %	1,4 %

* 3 ruptures de type I (rupture d'une maille simple), 5 ruptures de type II (rupture de plusieurs mailles entraînant la transection complète de l'endoprothèse, sans déplacement des segments de l'endoprothèse), 4 ruptures de type III (rupture de plusieurs mailles simples), 14 ruptures de type IV (rupture de plusieurs mailles entraînant le déplacement des segments de l'endoprothèse).

Il est important de noter que 17 des 26 endoprothèses présentant une rupture (65 %) étaient associées à une élongation quantifiable de l'endoprothèse au cours de la procédure de mise en place, y compris 11 ruptures de type IV (79 %).

En ce qui a trait aux événements indésirables rares possibles, il n'y a eu aucun signalement de réaction au médicament ou d'hypersensibilité attribuable au revêtement médicamenteux de paclitaxel ou à l'endoprothèse en nitinol; la plupart des réactions (21/33) étaient attribuables aux médicaments antiplaquettaires ticlopidine ou clopidogrel. Une neutropénie a été signalée chez 3,6 % (2/56) des patients ayant reçu une endoprothèse Zilver nue (après pose d'une endoprothèse provisoire dans le groupe témoin traité par ATP) et chez 0,4 % (4/1 092) des patients ayant reçu une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX (somme de tous les patients ayant reçu une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX dans le cadre des études à répartition aléatoire et à un seul groupe). Aucun des rares cas de neutropénie n'a été jugé comme ayant été causé par le revêtement de paclitaxel de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX ou par la participation à l'étude. L'incidence d'événements indésirables qui pourraient potentiellement être liés à des matières particulaires (c.-à-d. embolie en aval du vaisseau à l'étude et syndrome des orteils pourpres) était faible chez les patients ayant reçu une endoprothèse Zilver nue (1,8 %, 1/56) ou une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX (0,6 %, 7/1 092) et n'a pas augmenté chez les patients ayant reçu une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX. Le faible taux de thrombose de l'endoprothèse après 24 mois n'a pas augmenté chez les patients ayant reçu une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX (3,4 %, 37/1 092) comparativement aux patients ayant reçu une endoprothèse Zilver nue (3,6 %, 2/56); ce taux était également conforme aux résultats de pose d'endoprothèse fémoro-poplitée précédemment rapportés dans la littérature médicale. Ces résultats,

provenant de plus de 1 000 patients et 2 000 endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX, fournissent des preuves supplémentaires de l'innocuité du revêtement sans polymère PTX® et de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX.

ÉTUDE CLINIQUE PORTANT SUR LES ENDOPROTHÈSES ZILVER PTX PLUS LONGUES

L'étude clinique portant sur les endoprothèses Zilver PTX plus longues était une étude prospective multicentrique à répartition aléatoire visant à recruter des patients d'Europe, présentant des lésions *de novo* ou resténosiques de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou. Tous les patients inscrits à l'étude ont été traités à l'aide de l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX.

Vue d'ensemble de l'étude

Cette étude visait à confirmer la déployabilité et l'innocuité des endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX de 100 mm et de 120 mm de longueur. L'hypothèse était que le changement de longueur de l'endoprothèse (après le déploiement par rapport à avant) pour une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX longue (≥ 100 mm) serait équivalent à celui pour une endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX plus courte (≤ 80 mm). Les analyses supplémentaires comprenaient le taux de mortalité à 30 jours.

Au total, 45 patients ont été répartis de façon aléatoire, dans un rapport de 2:1, pour recevoir un traitement soit par endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX longue (≥ 100 mm) ou par endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX courte se chevauchant (≤ 80 mm). Les patients admissibles à l'inscription à cette étude présentaient des symptômes d'artériopathie périphérique (catégorie ≥ 2 selon la classification de Rutherford) et une lésion athéroscléreuse sténosique ou obstructive (≥ 8 cm et ≤ 28 cm de longueur) de l'artère fémoro-poplitée au-dessus du genou ayant un diamètre de référence du vaisseau compris entre 4 et 9 mm.

REMARQUE : Les lésions d'une longueur supérieure à 14 cm et le traitement d'artères ayant un diamètre de référence du vaisseau supérieur à 7 mm n'entrent pas dans l'utilisation approuvée.

Les mesures de la longueur de l'endoprothèse ont été prises avant et après le déploiement et un suivi clinique a été offert à 44 patients après 1 mois.

Données démographiques

Les données démographiques, les antécédents médicaux, les caractéristiques des lésions et les données angiographiques au départ étaient semblables entre le groupe recevant l'endoprothèse longue et celui recevant l'endoprothèse courte. Les antécédents médicaux des patients comprenaient une incidence élevée de diabète (36 % dans le groupe recevant l'endoprothèse longue et 50 % dans celui recevant l'endoprothèse courte), d'hypercholestérolémie (71 % et 86 %), d'hypertension (84 % et 93 %) et de tabagisme antérieur ou actuel (77 % et 50 %). Les lésions traitées dans le cadre de l'étude avaient une longueur moyenne de 180 ± 83 mm dans le groupe recevant l'endoprothèse longue et de 210 ± 108 mm dans le groupe recevant l'endoprothèse courte; 61 % des lésions du groupe recevant l'endoprothèse longue et 64 % dans le groupe recevant l'endoprothèse courte avaient une longueur supérieure à 14 cm, et 84 % des lésions du groupe recevant l'endoprothèse longue et 79 % dans le groupe recevant l'endoprothèse courte étaient classées comme étant des occlusions complètes. **REMARQUE :** Les lésions d'une longueur supérieure à 14 cm n'entrent pas dans l'utilisation approuvée.

Résultats

L'hypothèse primaire d'un changement de la longueur lors du déploiement équivalent entre l'endoprothèse longue et l'endoprothèse courte a été atteinte, le changement moyen de la longueur de l'endoprothèse lors du déploiement étant de 0,5 % ± 4,2 % pour les endoprothèses longues et de -0,2 % ± 3,8 % pour les endoprothèse courtes ($p < 0,01$, selon deux tests t unilatéraux avec une marge d'équivalence de 10 %); l'étude a été considérée comme étant un succès.

Il n'y a eu aucun décès de patient dans le 30 jours suivant l'intervention à l'étude. Par conséquent, le taux de mortalité à 30 jours est de 0,0 % (0/45)

Les résultats de l'étude clinique portant sur les endoprothèses Zilver PTX plus longues ont confirmé l'innocuité et la déployabilité des endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX de 100 mm et de 120 mm.

RECOMMANDATIONS RELATIVES AU PRODUIT

La mise en place de cette endoprothèse vasculaire nécessite des compétences approfondies en procédures vasculaires interventionnelles. Les directives suivantes offrent une orientation technique, mais ne remplacent pas une formation officielle sur l'utilisation du dispositif.

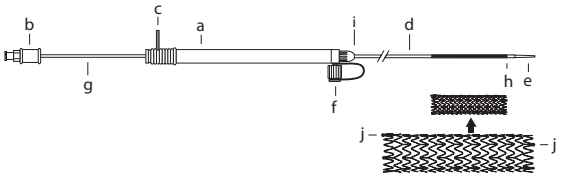


Figure 6

a. Poignée
b. Embase
c. Verrou de sécurité
d. Système de largage : Gaine externe
e. Extrémité du cathéter interne du système de largage
f. Orifice de rinçage du raccord latéral
g. Canule métallique
h. Marqueur radio-opaque sur le système de largage
i. Détendeur (endoprothèses de 100 mm et de 120 mm)
j. Marqueurs radio-opaques en or

Mise en place de plusieurs endoprothèses

Si un patient nécessite l'implantation de plusieurs endoprothèses pour couvrir la longueur de la lésion, tenir compte des recommandations suivantes :

- Par rapport au site de la lésion, poser la première endoprothèse sur la zone distale de la sténose, et les suivantes aux emplacements proximaux (c'est-à-dire que la seconde endoprothèse doit être mise en place en amont de la précédente).
- Les endoprothèses posées en tandem doivent se chevaucher pour permettre la couverture complète de la lésion.
- L'effet de l'implantation de plusieurs endoprothèses périphériques à libération de principe actif Zilver PTX, dont la quantité totale de revêtement médicamenteux est supérieure à 3 mg de paclitaxel (soit une longueur d'endoprothèse dont la somme est supérieure à 160 mm par membre) n'a pas été établi.

MODE D'EMPLOI

Taille d'endoprothèse

1. Déterminer la taille d'endoprothèse qui convient après une évaluation diagnostique complète. Le déploiement de l'endoprothèse doit être réalisé sous contrôle radioscopique. Mesurer la longueur de la lésion ciblée pour déterminer la longueur d'endoprothèse qui convient. Laisser les faces proximale et distale de l'endoprothèse couvrir toute la zone ciblée.

   REMARQUE : L'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX est conçue pour ne pas raccourcir lors de son déploiement. Des essais au banc ont montré qu'en moyenne, la longueur de l'endoprothèse avant le déploiement augmente d'environ 2,5 % après le déploiement.

   L'utilisation de cette endoprothèse est recommandée dans les artères fémoro-poplitées au-dessus du genou ayant un diamètre de référence du vaisseau compris entre 4 et 7 mm.

   Mesurer le diamètre du vaisseau de référence (en amont et en aval de la lésion) et se baser sur le PLUS GROS diamètre de référence pour choisir le calibre d'endoprothèse qui convient.

   Sélectionner la taille de l'endoprothèse de façon à ce que son diamètre sans contrainte soit supérieur d'au moins 1 mm et pas plus de 2 mm par rapport au diamètre de référence du vaisseau.

Introduction de l'endoprothèse

1. Établir l'accès au site à l'aide d'une gaine d'introduction de 6,0 Fr. (2,0 mm) ou plus.
2. Pour assurer au système un support adéquat, introduire un guide rigide de 0,035 po (0,89 mm), tel qu'un guide d'Amplatz extra rigide ou ultra rigide à âme en acier inoxydable, par la gaine d'introduction dans le segment distal de la lésion ciblée. L'utilisation d'un guide d'un diamètre inférieur à 0,035 po (0,89 mm) ou d'un guide dont la rigidité est inférieure à celle recommandée pourrait compromettre le fonctionnement et l'intégrité du système et est donc à proscrire. Si un guide à revêtement hydrophile est utilisé, il doit rester complètement activé.
3. Le médecin peut choisir de procéder à une prédilatation avant la mise en place de l'endoprothèse.

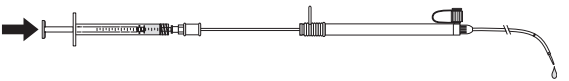


Figure 7

4. Immédiatement avant la mise en place du système de largage de l'endoprothèse dans le corps, utiliser la seringue de 1 ml incluse dans l'emballage interne pour rincer la lumière du guide avec du sérum physiologique par l'embase. (**Figure 7**)

   Utiliser la seringue de 1 ml pour rincer le système de largage avec du sérum physiologique par l'orifice de rinçage du raccord latéral. Rincer seulement jusqu'à ce que quelques gouttes de sérum physiologique s'écoulent de l'extrémité distale, entre le cathéter interne du système de largage et la gaine externe. (**Figure 8**)

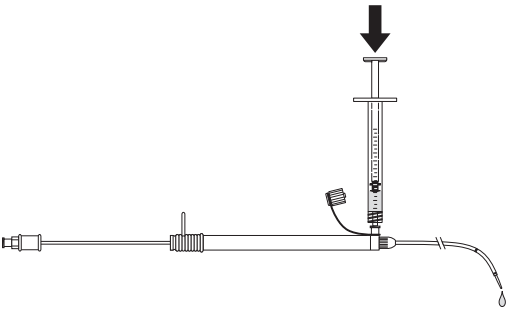


Figure 8

5. Sous contrôle radioscopique, faire avancer le système de largage sur le guide rigide de 0,035 po (0,89 mm) par la gaine d'introduction jusqu'à ce que les marqueurs radio-opaques distaux en or de l'endoprothèse se situent en aval du site de la lésion ciblée (**Figure 9**).

   REMARQUE : Ne pas forcer le passage du système de largage en cas de résistance lors de l'avancement. Retirer le système de largage et le remplacer par un nouveau dispositif.

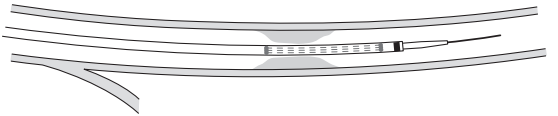


Figure 9

Alignement de l'endoprothèse

1. Avant de procéder à l'alignement de l'endoprothèse, il est important de :
   a. Redresser autant que possible la partie proximale du système de largage (**Figure 10**)
   b. S'il y a lieu, éliminer le mou du système de largage
   c. Maintenir la poignée dans une position stable.

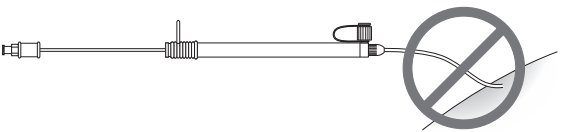


Figure 10

2. L'alignement de l'endoprothèse doit être réalisé sous contrôle radioscopique.

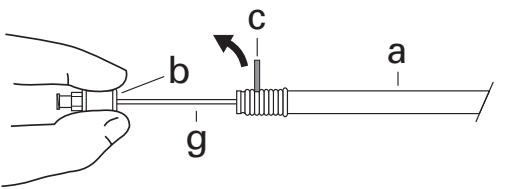


Figure 11

3. Retirer le verrou de sécurité rouge (**c**) tout en immobilisant l'embase (**b**) sur la canule métallique (**g**). (**Figure 11**)

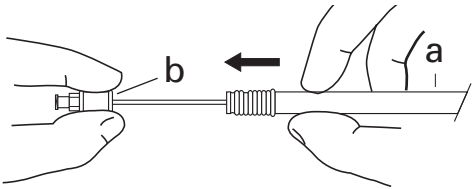


Figure 12

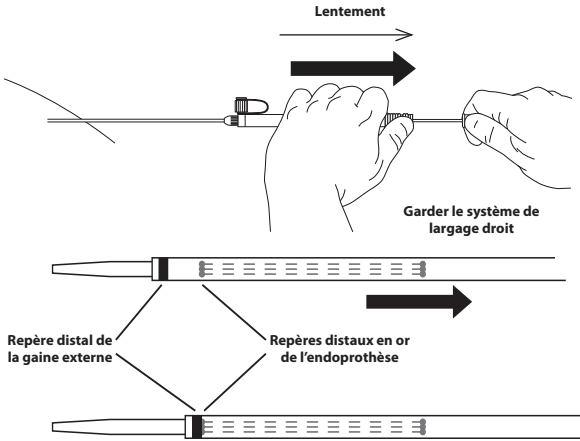


Figure 13

4. Immobiliser l'embase (**b**). Il faut s'attendre à une certaine résistance au début du déploiement.
   REMARQUE : Ne pas forcer le déploiement si une résistance excessive est ressentie lors du début du déploiement. Retirer le système de largage sans déployer l'endoprothèse et le remplacer par un nouveau dispositif.
   Tirer lentement la poignée (**a**) vers l'embase (**b**) (**Figure 12**) jusqu'à ce que le marqueur distal de la gaine externe chevauche les marqueurs distaux en or de l'endoprothèse. (**Figure 13**)

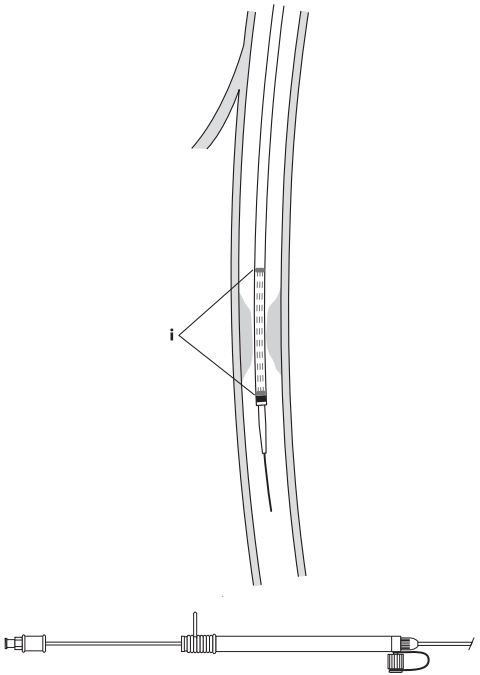


Figure 14

5. Aligner les marqueurs radio-opaques de l'endoprothèse (**i**) sur la position souhaitée. (**Figure 14**) L'endoprothèse est alors prête à être déployée.

Déploiement de l'endoprothèse

1. Avant de procéder au déploiement de l'endoprothèse, il est important de :
   a. Redresser autant que possible la partie proximale du système de largage (**Figure 15**)
   b. S'il y a lieu, éliminer le mou du système de largage
   c. Maintenir la poignée dans une position stable.

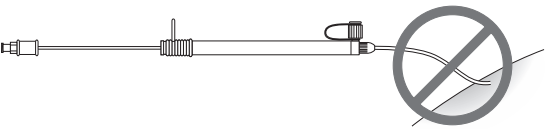


Figure 15

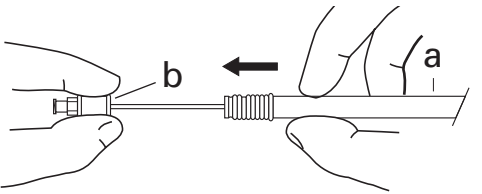


Figure 16

2. Immobiliser l'embase (**b**). L'endoprothèse se déploie en tirant la poignée (**a**) vers l'embase (**b**). (**Figure 16**)
   REMARQUE : La plupart des ruptures d'endoprothèse survenues lors des études cliniques étaient associées à une élongation de l'endoprothèse supérieure ou égale à 10 % au moment du déploiement. Par conséquent, veiller à maintenir l'embase (**b**) immobile et à éliminer le mou du cathéter d'introduction pour s'assurer que l'endoprothèse ne soit pas étirée ni comprimée en longueur au cours du déploiement (c'est-à-dire pour s'assurer que l'endoprothèse soit déployée à sa bonne longueur). Avant le déploiement de l'endoprothèse, un léger mouvement peut se produire; il faut donc confirmer que les marqueurs de l'endoprothèse sont toujours alignés sur la position souhaitée. S'il y a lieu, repositionner l'endoprothèse avant de la déployer. L'endoprothèse se déploie complètement sur toute sa longueur lorsque l'extrémité distale de la gaine a été rengainée au-delà de la partie proximale de l'endoprothèse.

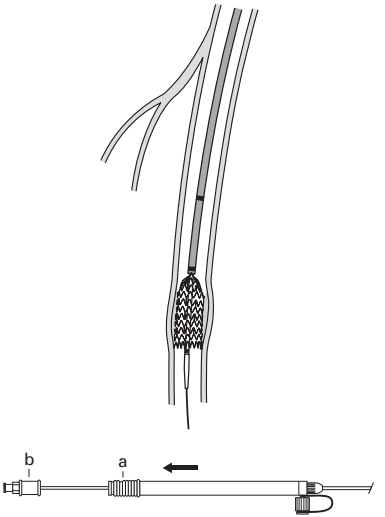


Figure 17

3. Pendant le déploiement, continuer à faire glisser la poignée (**a**) vers l'embase (**b**) d'un geste lent, régulier et constant. (**Figure 17**) Une fois qu'une bonne apposition à la paroi a été obtenue pour la partie distale de 1 à 2 cm de l'endoprothèse, surveiller les marqueurs proximaux de l'endoprothèse pour s'assurer qu'ils restent immobiles – cela indique qu'il n'y a aucune compression ni élongation de l'endoprothèse.

   REMARQUE : Une fois que le déploiement de l'endoprothèse a commencé, celle-ci doit être complètement déployée. Il n'est pas possible de repositionner l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif Zilver PTX car la gaine externe du système de largage ne peut pas être avancée à nouveau sur l'endoprothèse une fois que le déploiement a commencé. Consulter la section **Mise en place de plusieurs endoprothèses** du présent mode d'emploi pour des renseignements en cas de lésions manquées.

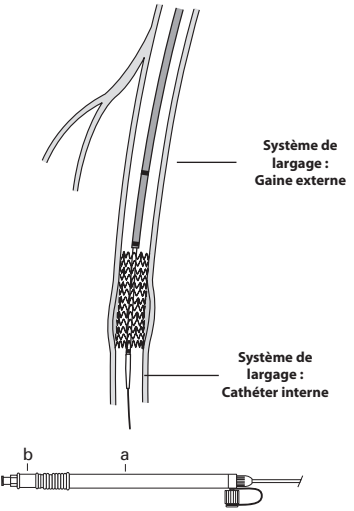


Figure 18

4. L'endoprothèse est complètement déployée lorsque la poignée (**a**) atteint l'embase (**b**). (**Figure 18**)

Après le déploiement de l'endoprothèse

1. Retirer le système de largage.

   REMARQUE : Si une résistance est ressentie lors du retrait du système de largage, faire avancer à nouveau la gaine externe, délicatement et sous contrôle radioscopique, sur le cathéter interne jusqu'à la position où il était avant le déploiement. Ne pas exercer une force excessive. Retirer le système dans cette position. Si une résistance est toujours ressentie lors de la tentative de retrait du système de largage, retirer le système complet avec la gaine d'introduction ou le cathéter guide en une pièce. Si possible, maintenir la position du guide pour un accès vasculaire ultérieur. Laisser le guide en place et retirer toutes les autres composantes du système.
2. Vérifier le système de largage après l'avoir retiré du corps du patient pour s'assurer que l'extrémité et le cathéter interne ne se sont pas séparés. Maintenir l'accès du guide jusqu'à ce que cette vérification ait été effectuée.
3. Réaliser une angiographie artérielle pour vérifier le déploiement complet du dispositif. En cas d'expansion incomplète de l'endoprothèse à n'importe quel point le long de la lésion, le médecin peut recourir à une dilatation par ballonnet après le déploiement (ATP standard).
4. Retirer le guide et la gaine d'introduction du corps du patient.
5. Fermer la plaie au site d'accès selon le protocole standard.

   REMARQUE : Une restriction de flux sanguin résiduelle à la suite du déploiement de l'endoprothèse (par exemple, sténose ou dissection proximale ou distale résiduelle ou mauvais débit de sortie distal) peut accroître le risque de thrombose de l'endoprothèse. Le débit d'arrivée et le débit de sortie doivent être évalués à la conclusion de l'intervention et d'autres

mesures doivent être envisagées (par exemple, ATP supplémentaire, pose d'une endoprothèse complémentaire ou pontage distal) au besoin pour maintenir un bon débit d'arrivée et de sortie.

PRÉSENTATION

Ce produit a été stérilisé à l'oxyde d'éthylène et conditionné dans une pochette externe en aluminium non stérile et un emballage interne déchirable. Produit(s) destiné(s) à un usage unique. Contenu stérile lorsque l'emballage interne est scellé d'origine et intact. En cas de doute quant à la stérilité du produit, ne pas l'utiliser. Conserver à l'obscurité, au sec et au frais. Éviter une exposition prolongée à la lumière. À l'ouverture de l'emballage, inspecter le produit afin de s'assurer qu'il est en bon état.

BIBLIOGRAPHIE

Le présent mode d'emploi a été rédigé en fonction de l'expérience de médecins et/ou de publications médicales. Pour des renseignements sur la documentation existante, s'adresser au représentant Cook local.

Use By
Utiliser avant le

Do Not Reuse
Ne pas réutiliser

Date of Manufacture
Date de fabrication

Batch Code
Numéro de lot

Keep Away From Sunlight
Conserver à l'abri de la lumière du soleil

Keep Dry
Conserver au sec

Consult Instructions For Use
Consulter le mode d'emploi

Caution
Mise en garde

Sterilized Using Ethylene oxide
Stérilisé à l'oxyde d'éthylène

Rx ONLY

MANUFACTURER
COOK IRELAND LTD.
O'Halloran Road
National Technology Park
Limerick, Ireland

www.cookmedical.com

© COOK 2014

2014-01
IFU0093-4